FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE 800

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BASCH André

né le 20 Août 1933, à PARIS 17ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE 42 OBSERVATIONS DE MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Président : M. J. BERNARD, Professeur

COPEDITH - 70, Rue de Flandre - PARIS 19ème

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0037

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BASCH André

né le 20 Août 1933, à PARIS 17ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE 42 OBSERVATIONS DE MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Président : M. J. BERNARD, Professeur

COPEDITH - 70, Rue de Flandre - PARIS 19ème

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère.

A eux.

A ma mère.

A eux.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

qui dirige et anime avec passion
et libéralisme une équipe dans
laquelle il a bien voulu m'intégrer ;

en reconnaissance de son enseigne-
ment et de ses conseils.

A Monsieur le Professeur Agrégé Maxime SELIGMANN,

dont l'enseignement m'a évité la sclérose des concours, et qui m'a confié ce travail, en m'en offrant les éléments rassemblés avec une tenace ardeur pendant toutes ces années.

J'espère ne pas avoir déçu son attente.

A Madame le Docteur B ERTRAND FONTAINE

A Monsieur le Docteur Antoine LAPORTE

A Monsieur le Professeur Fred SIGUIER,

Ils font la médecine que j'aime.

A Monsieur le Professeur J. BAUMANN

A Monsieur le Professeur Agrégé M. CARA

A Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

A Monsieur le Professeur G. RICHET

dans les services desquels j'ai appris tout ce que je sais en réanimation.

A mes maitres d'Externat

Le Professeur M. FAIVRE

Le Docteur R. LEIBOVICI

Le Professeur GILBERT-DREYFUS

Le Professeur F. SIGUIER

Le Docteur A. LAPORTE

Le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Le Professeur R. GARCIN

Le Professeur J. BERNARD

Le Professeur J. LENEGRE

A mes maîtres d'Internat

Le Docteur P. VIGNALOU

Le Professeur A. GROSSIORD

Le Docteur A. LAPORTE

Le Professeur R. BASTIN

Le Professeur J. HAMBURGER

Le Docteur J. HEWITT

Le Professeur P. MILLIEZ

Le Professeur J. BERNARD

Le Professeur F. SIGUIER

Le Docteur M. MORIN

Le Docteur R. BOURDON

A PROPOS DE 42 OBSERVATIONS

DE

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

PLAN

Pages

INTRODUCTION - HISTORIQUE 1

Tableau de classification des Immuno-globulines 6

Chap. I. - MATERIEL & METHODES 7

Chap. II. - ETIOLOGIE 11

- Age
- Sexe
- Antécédents personnels
- Antécédents familiaux

Anomalies chromosomiques 19

Chap.III. - ETUDES DES PROTEÏNES 21

- Eléments de suspicion du diagnostic
- Electrophorèse sur papier
- Immunoélectrophorèse et ultra-centrifugation.
- Répartition des cas suivant l'état des autres immunoglobulines (IgG et IgA).
- Mise en évidence d'une paraprotéïnurie
- Détermination du type de chaîne légère de l'IgM.

Chap.IV. - HISTOLOGIE - CYTOLOGIE 33

- Etude histologique

. La moëlle
. Les ganglions
. Le Foie
. La Rate
. Les Reins
. Le Tube digestif
. .Le système nerveux
. Les poumons.

- Hémosidérose
- Cancers
- Amylose

- Etude cytologique 41

. La moëlle
. Frottis ganglionnaires
. Splénogramme
. Comparaison de la cytologie médullaire et ganglionnaire.

- Cytochimie

- Microscopie électronique

- Immunofluorescence

Chap. V. - CLINIQUE ET RADIOLOGIE 51

- Signe de découverte

- Symptomatologie d'infiltration

. ganglionnaire
. splénique
. hépatique
. digestive
. cutanée
. pulmonaire et pleurale
. osseuse

- La Lymphographie 59

SYNDROME D'HYPERVISCOSITE 63

- Signes liés à la présence d'une cryoglobuline

- Diminution des autres immunoglobulines : fréquence des infections.

ATTEINTES VISCERALES DIVERSES

- Signes neurologiques et psychiatriques

- Symptomatologie digestive, hépatique et rénale.

- Amylose.

HEMORRAGIES ET TROUBLES DE LA COAGULATION .....

Chap. VI. - 77

LYMPHOCYTOSE

ANEMIE

ANTICORPS

Chap. VII. - EVOLUTION ET TRAITEMENT 85

- Causes de la mort
- Evolution non traitée
- Une rémission spontanée est-elle possible ?
- Action de la Thérapeutique.

PRONOSTIC ET FORMES HISTOLOGIQUES 93

- Evolution maligne d'emblée
  - Plasmocytomes diffus
- Evolution en 2 temps
  - Réticulosarcomes.
- Formes leucémiques.

Chap. VIII. - OBSERVATIONS 99

CONCLUSIONS 163

BIBLIOGRAPHIE ..... I à XXII

INTRODUCTION HISTORIQUE

L'entité, connue sous le nom de maladie de Waldenström, est née de la rencontre d'une intuition clinique et d'une nouvelle méthode d'analyse des protéines : l'Ultra centrifugation. Le fait qu'elle ait été décrite en Suède doit être rapproché de l'existence, dès cette époque, dans ce pays de recherches très avancées dans le domaine des propriétés physico chimiques des protéines.

1. - La 1ère observation de Waldenström

L'observation du premier malade de Waldenström, rapportée par lui avec celle de deux autres malades en 1944 (179), est exemplaire à plus d'un titre. Il s'agit d'un homme chez lequel sont notées dès 1935, année de sa première consultation pour des douleurs de l'épaule peut-être banales, une tendance aux epistaxis, une discrète anémie, une vitesse de sédimentation à 135, qui persistera sans changements jusqu'à la mort du malade, 8 ans plus tard. L'essentiel de la symptomatologie se résume durant 7 ans à cette accélération de la Vitesse de sédimentation pour laquelle aucune cause n'est retrouvée.

En 1942, le tableau se complique d'une tendance hémorragique plus marquée, d'oedèmes, d'une pneumonie. C'est seulement à cette époque que l'accélération de la vitesse de sédimentation est rattachée à une hyper-protidémie, elle même due uniquement à une hyper globulinémie, comme le démontre l'électrophorèse. Dans cette observation se retrouve, en dehors des modifications protéiques, tout un cortège symptomatique qui illustre, aussi bien que les centaines d'observations ultérieures, les caractéristiques de cette maladie : la longue phase pauci ou asymptomatique, les complications hémorragiques dont l'aggravation suit la montée du taux de gamma globulines, l'absence de modifications osseuses, les altérations du Fond d'oeil, l'infiltration lymphocytaire de la moelle, sans modifications leucémiques du sang, la discrétion des modifications histologiques des ganglions, l'issue fatale après une longue phase de bonne tolérance.

Mais ce tableau en lui-même n'avait rien d'absolument

spécifique. Waldenström eut alors l'idée de rechercher la cause de ces faits intriguants dans des modifications physicochimiques du sang. Il décrit ainsi dans le même article, l'hyperviscosité sanguine, et ses modifications avec la température qu'il rattache à l'augmentation de certaines globulines. Pour les caractériser, il montre l'intérêt pratique de l'ancien test de SIA, dont la positivité traduit leurs propriétés d'euglobulines. Surtout avec l'aide de Pedersen, il met en évidence, par l'Ultra centrifugation, l'existence, dans le sérum de ces malades, de protéines dont la constante de sédimentation est de $19,2 \times 10^{-13}$ à 20°, ce qui correspond à un poids moléculaire d'un million : d'où leur nom de Macroglobulines.

Il va même jusqu'à appliquer à un de ses malades une méthode de traitement préfigurant la Plasmaphérèse.

Si le syndrome clinique et sa physiopathologie sont donc précisément tracés dès sa première description, il n'en va pas de même de la nosologie qui reste encore, à l'heure actuelle, extrêmement difficile à établir.

Waldenström, par le titre même qu'il donnait à son article, situait le nouveau syndrome par rapport à une affection bien définie, le Myélome. S'agissait-il, suivant ses propres termes, d'un myélome incipien ou d'une hyperglobulinémie essentielle sans myélome ?

2. - Apitz : les para-protéines

Apitz (6) avait en effet en 1940, dans une analyse critique de la littérature parue depuis la découverte de Bence jones (14) en 1846, posé les questions qui restent au centre du débat actuel sur la pathologie protéique.

Les anomalies protéiques qu'il définissait à cette époque comme : la protéinurie de Bence Jones, l'hyperprotidémie sérique, la paraamyloidose des tissus, et la rare cristallisation protéique intra cellulaire, sont-elles spécifiques d'une affection histologiquement déterminée, à cette époque le plasmocytome ? Après avoir montré la faiblesse des observations relatant la survenue de protéinurie de Bence Jones, au cours d'affections non plasmocytaires LORSQU'ELLES NE COMPORTAIENT PAS D'AUTOPSIES COMPLETES, il répondait positivement à cette première question. Les seules exceptions à cette règle lui paraissant être de très rares cas de leucémies ou de sarcomes. Par contre, il considérait le cancer, trouvé parfois à l'autopsie, comme une coïncidence et non pas comme une cause.

S'agit-il d'anomalies protidiques quantitatives ou qualitatives ? La question ne lui semblait se poser que pour l'hyperprotidémie, les autres anomalies lui paraissant à l'évidence qualitatives.

Tout l'effort d'analyse protéique des années ultérieures,

à la suite de la découverte de Tiselius (177) en 1937, va chercher à répondre au voeu formulé par Apitz d'une méthode simple permettant de faire la distinction entre des globulines augmentées, mais identiques qualitativement à celles d'un individu normal (par exemple, l'hyperglobulinémie du Kala Azar), et des globulines que l'auteur définissait comme étrangères au sang (Blut-fremd) et auxquelles il donnait le nom de "Paraprotéines". Il considérait celles-ci comme une famille de protéines étroitement apparentées produites par les néo-formations plasmocytaires.

Waldenström, par une méthode simple, mettait pour la première fois en évidence dans des grandes hyperprotidémies, une protéine sérique, qu'il considérait à cette époque comme étrangère au sang, et pour la première fois la trouvait associée, de façon constante à une néoformation non pas plasmocytaire, mais lymphocytaire.

Deux questions étaient ainsi posées, simples modifications des précédentes.

La Macroglobuline est-elle une paraprotéine ?

La lymphocyte de la maladie de Waldenström est-il le responsable de sa secrétion ?

Grâce à l'électrophorèse sur papier et en gélose, on décrivait alors dans le Myélome et dans la maladie de Waldenström un aspect particulier de la migration protéique : bande étroite et bien limitée, dans un point quelconque de la zone des globulines, réalisant ce que Riva (151 bis) a appelé le M-Gradient (M-component de la littérature anglo-saxonne).

Dès lors, dans les Macroglobulinémies reconnues par l'ultra centrifugation, la simple électrophorèse permettait de distinguer 2 groupes : les macroglobulinémies en dôme large, rencontrées dans de très nombreuses affections (Cirrhose par exemple), et les macroglobulinémies en pic étroit, méritant seules le nom de paraprotéines.

3. - Les Immuno-globulines

L'immuno électrophorèse, mise au point par Grabar en 1953 (94) mettait en évidence à la fois l'hétérogéinité et les liens unissant les globulines sériques du système gamma. Elle éclairait le problème des globulines de constante de sédimentation intermédiaire, entre 7S et 15S, appelées macroglobulinémies atypiques par certains auteurs (104), en les identifiant à une gamma globuline de connaissance nouvelle, la β 2A globuline (101 - 103).

Les recherches physico chimiques et immuno chimiques sur les protéines du système gamma, ou Immuno globulines, ont permis de préciser leur structure commune : 4 chaines polypepti-

diques, 2 chaînes légères L (light) et 2 chaînes lourdes H (heavy), liées par des ponts disulfures (136). Les chaînes L sont communes aux 3 immunoglobulines tandis que les chaînes H sont spécifiques de chacune. Une nouvelle hétérogénéité est apparue avec la reconnaissance de 2 types de chaînes légères existant chez l'individu normal, dans la proportion respective de 75 % (chaîne Kappa) et 25 % (chaîne Lambda).

Par contre, les protéines du myélome et de la maladie de Waldenström ont des chaînes légères d'un seul type, ce qui représente un nouveau moyen de prouver leur homogénéité relative. L'étude immunochimique des produits de protéolyse des immunoglobulines M suggère cependant un modèle de structure qui sera moins proche que prévu de celui qu'on admet actuellement pour l'IgG (128). La nature des globulines du myélome et de la maladie de Waldenström pose toujours le même problème. Leur parenté antigénique avec les globulines normales du système gamma est admise par tous, mais existe-t-il des différences qualitatives et peut-on parler à juste titre de para-protéines ? On a démontré de manière progressive que chacune des classes d'immuno-globulines représente une population très hétérogène ; c'est dire qu'il est impossible de tirer argument de différences de composition de deux macroglobulines en acides aminés par exemple pour affirmer que l'une est normale et l'autre pathologique. Il reste donc leur spécificité antigénique individuelle, étudiée par immunisation de l'animal. Il semble, en effet, qu'en dehors de déterminants antigéniques communs avec des immunoglobulines normales, ces protéines "pathologiques" aient des déterminants antigéniques spécifiques non épuisés par les anti-sérums anti-immunoglobulines normales. Mais, d'études récentes (Kunkel, Seligmann), il ressort que même ce caractère n'est pas suffisant pour accorder une singularité aux globulines du myélome et de la Maladie de Waldenström, et rien ne ressemble plus, en définitive, à une protéine myélomateuse qu'un anticorps isolé.

4. - Le substrat cellulaire

La recherche d'une spécificité cytologique et histologique de la macroglobulinémie de Waldenström, par analogie avec le myélome, a été abordée par des moyens classiques par Rohr en 1949 (153) et par Zollinger (191). Considérée comme une néoformation du tissu réticulo-histiocytaire, la maladie de Waldenström se différenciait à la fois du myélome et de la leucémie lymphoide par le type de l'infiltration cellulaire, constituée de petites cellules lymphoréticulaires : mais les auteurs reconnaissaient l'existence de formes de passage avec la leucémie lymphoïde chronique, avec le Myélome, avec le réticulosarcome. Kappeler, Krebs et Riva (106) ont cru pouvoir, à partir de ces recherches, asseoir le diagnostic de la maladie, sur des bases morphologiques solides. Dans leur conception, la présence de macroglobuline revêtait une "dignité infime" pour le diagnostic. C'est ainsi qu'ils ont été amenés à dé-

crire sous le nom de maladie de Waldenström atypique, 2 observations (107), qui comportaient des anomalies sériques non macroglobulinémiques, mais l'image cytologique et histologique, vue dans un cas par Rohr et dans l'autre par Zollinger, leur a paru suffisemment évocatrice pour accepter ce cadre créé par Jahnre et Scholtan (104).

La Microscopie électronique et l'immuno fluorescence, n'ont pas permis de rattacher avec certitude la sécrétion de macroglobuline à un type cellulaire défini. Cependant, une meilleure interprétation des électrophorèses sur papier et la possibilité devant un pic anormal de faire pratiquer une immunoélectrophorèse, font apparaitre un polymorphisme de plus en plus net des affections hématologiques avec macroglobulinémie en pic.

Il devient alors nécessaire de définir à nouveau ce qu'on doit appeler macroglobulinémie de Waldenström.

5.- Problèmes nouveaux

Ce problème nosologique sera peut-être rapidement dépassé par des voies nouvelles de recherche qui ont été tout à fait fructueuses dans d'autres secteurs de la pathologie.

L'observation de formes familiales par Massari (124) et par Seligmann (167), en 1961 et l'existence d'anomalies protéiques quantitatives dans les familles de macroglobulinémiques, plaident en faveur d'une prédisposition génétique (171). Mais la relative fréquence des macroglobulinémies asymptomatiques, découvertes par des enquêtes systématiques dans les collectivités de sujets âgés (64, 96) ou lors d'enquêtes familiales (170) montre qu'en plus de cette prédisposition, l'environnement doit intervenir, peut-être par des stimulations répétées.

Les liens qui unissent macroglobulines homogènes et Anti-corps sont d'autant plus importants à souligner qu'il existe, au cours de certaines maladies caractérisées par la présence d'anticorps 19S comme la maladie des Agglutinines froides, une macroglobuline en pic et une infiltration lymphoïde débutante de la moelle (160 - 160 bis) ; ces maladies ne seraient-elles pas des macroglobulinémies de Waldenström débutantes ?

La signification de cette sécrétion de macroglobuline reste obscure. Du caractère homogène de la protéine on postule sa sécrétion par un seul membre de la famille cellulaire qui produit habituellement les immunoglobulines. Ce clone cellulaire serait malin et la protéine "monoclonale" un signe de malignité. Une meilleure approche de ce problème viendra de la surveillance durant des années, de sujets présentant des macroglobulines insolites découvertes fortuitement, et totalement isolées, et de l'éventuelle survenue chez eux d'authentiques maladies de Waldenström. La sécrétion de macroglobuline pourrait alors apparaitre comme un signe précoce d'une malignité encore contrôlée.

CLASSIFICATION DES IMMUNO-GLOBULINES
PROPOSEES PAR L'O.M.S. EN 1964
(W.H.O. 1964 - 30 - 447)

IMMUNO-GLOBULINES

Nouvelle nomenclature	Ancienne nomenclature	Constante de sédimentation à l'ultracentrifugation	Poids moléculaire
γ G ou IgG	γ - γ_2 - γ_{SS} - γ_{7S}	7 S	160 000
γ A ou IgA	γ_1 A - β_2 A	7 S	160 000 à 500 000
γ M ou IgM	γ_1 M - β_2 M - 19S	19 S	1 000 000

DENOMINATIONS DES CHAINES

	Nouvelle nomenclature	Ancienne nomenclature	Dénomination de l'immuno-globuline contenant ces chaînes
Chaînes lourdes	(gamma)		γ G ou IgG
	(alpha)		γ A ou IgA
	(mu)		γ M ou IgM
Chaînes légères	(kappa)	Type I ou 1 ou B	Ig G, A ou M type K
	(lambda)	Type II ou 2 ou A	I g G, A ou M type L

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

Les 42 observations que nous avons retenues comportent toutes la présence, à l'électrophorèse sur papier, et surtout en gélose, d'un pic homogène, identifié comme une IgM par l'immuno électrophorèse et n'ayant qu'un seul type de chaînes légères chaque fois que celles ci ont été étudiées. Nous avons fait dans presque tous les cas une ultra-centrifugation, qui a toujours confirmé les données de l'immuno-électrophorèse en montrant une augmentation des globulines 19 S, avec présence parfois de constituants plus lourds ; mais nous n'avons pas exigé de taux minimum de la macroglobuline pour intégrer les observations dans notre étude.

Il se trouve qu'il existait dans tous les cas ainsi définis une infiltration lymphoïde d'importance variable.

Nous avons à priori éliminé les maladies des agglutinines froides, les cryoglobulinémies mixtes (faites d'IgG et d'IgM), même quand il existait dans ces deux cas une IgM en pic. Certaines formes, totalement asymptomatiques découvertes dans les familles de certains malades, n'ont pas non plus été retenues. Enfin, un cas de cirrhose avec macroglobulinémie minime mais homogène a été exclu de cette étude à cause de ses caractères extrêmement particuliers et de l'absence, sur deux biopsies médullaires, de toute infiltration lymphoïde.

Il nous est impossible d'inférer, du nombre de cas observés en 8 ans, des conclusions quelconques sur la fréquence de cette maladie, car l'intérêt tout particulier que lui porte le Pr. Agrégé Seligmann, auquel ont été adressés la majorité de ces malades, a contribué à majorer le nombre des observations. Par contre, la découverte de pics à l'électrophorèse chez des malades hématologiques hospitalisés dans le Service du Pr. Jean Bernard pour des raisons diverses est devenue plus fréquente à mesure que cet examen était fait plus systématiquement.

L'étude de nos malades a été de plus en plus poussée et systématique ; elle comporte actuellement plusieurs étapes :

- Une enquête très détaillée portant non seulement sur les antécédents personnels du malade, mais aussi sur ses antécédents familiaux, avec examen immuno-hématologique et recherche d'anticorps divers chez le plus grand nombre possible de membres

de sa famille.

- Les études protéiques : en dehors des examens dont nous avons déjà parlé, elles comportent la recherche systématique d'une "paraprotéinurie".

- Un examen immuno-hématologique, la recherche d'anticorps anti-nucléaires et de facteur rhumatoïde, sont faits dans tous les cas.

- La recherche d'une infiltration lymphoïde par ponction sternale, biopsie médullaire, lymphographie, ponction et biopsie ganglionnaires, ponction-biopsie hépatique, et parfois splénogramme.

- L'étude de l'anémie, par dosage du fer sérique, recherche d'anticorps, et quelquefois, étude isotopique.

- La recherche d'une cause de saignement par l'étude des anomalies du temps de saignement, la recherche d'une fibrinolyse, d'un anti-coagulant circulant, ou d'une anomalie du complexe prothrombique.

- La recherche d'un cancer par le bilan radiologique habituel, la recherche d'une amylose (par la pratique de l'épreuve du Rouge Congo et de la biopsie rectale), enfin l'appréciation des fonctions hépatiques et rénales. Le squelette est exploré radiologiquement sur toute son étendue, et on fait un examen du fond d'oeil, un électro-cardiogramme et un électro-encéphalogramme si nécessaires.

- L'étude des chromosomes sur le sang et sur la moëlle, l'étude des prélèvements ganglionnaires ou médullaires par microscopie électronique, voire par immuno-fluorescence, complètent souvent ce bilan.

- Les réactions tuberculiniques sont faites chez tous les malades, mais nous commençons seulement à doser les anticorps bactériens et viraux, et nous envisageons de faire des épreuves de stimulation.

Chez un certain nombre de malades, ces examens ont été répétés à plusieurs reprises au cours de l'évolution de la maladie.

C'est dire que ce travail, dirigé par le Professeur Agrégé Seligmann, est celui d'une équipe. Cette thèse n'est qu'un préliminaire, mais elle est déjà le fruit de la collaboration de nombreux spécialistes. Le Docteur Meshaka nous a guidé tout au long de sa rédaction, et le Professeur Agrégé Seligmann a revu et discuté avec nous l'ensemble du texte.

La bibliographie est volontairement limitée aux articles et observations qui nous ont permis de mieux comprendre les problèmes posés par nos malades. Elle est incomplète, et porte avant tout sur les publications parues depuis 1958, date de la revue ex-

haustive de la littérature faite par Kappeler, Krebs et Riva (106) et portant sur 147 observations. Nous n'avons pas fait le décompte des cas parus jusqu'à ce jour, mais il doit atteindre le double du chiffre de Kappeler. En langue française, les études de Michon et Streiff (127) et d'Olmer (135) font le point de la question en 1959 et en 1961. *

A notre connaissance, cette étude porte sur le plus grand nombre de cas observés par une seule équipe.

---

* Nous remercions Mademoiselle Dreyfus, bibliothécaire du Centre Hayem, ainsi que Mademoiselle Ghezel-Ayag, qui ont fait pour nous les recherches bibliographiques nécessaires.

CHAPITRE II

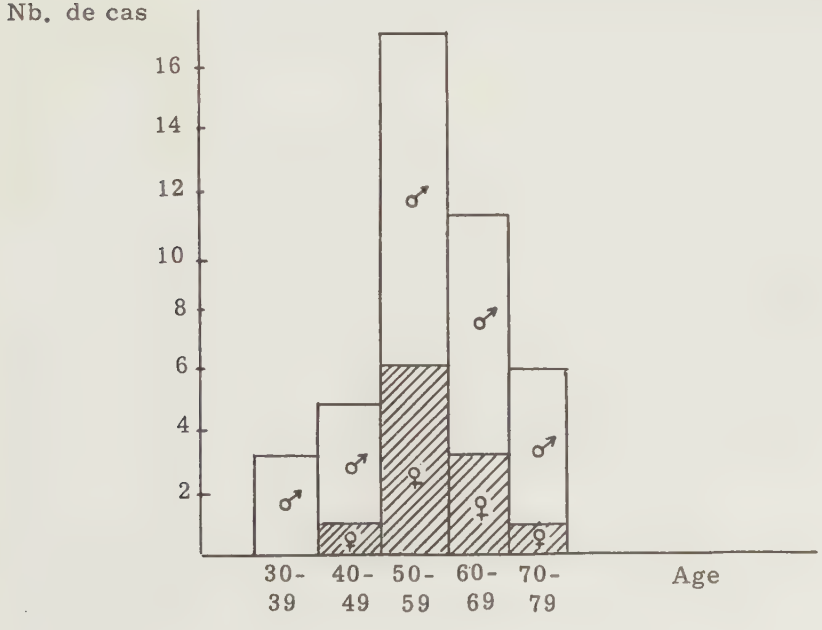
ETIOLOGIE - CHROMOSOMES

I. - L'AGE DE SURVENUE

La Maladie de Waldenström étant une affection d'évolution très lente, souvent totalement latente, il est difficile de préciser sa date de début, et nous verrons à propos des signes révélateurs de la maladie qu'il est souvent arbitraire de décider à quel moment elle a commencé. Compte tenu de ces imprécisions, voici comment se répartissent nos malades en fonction de l'âge d'installation du premier trouble :

- Trois malades ont entre 33 et 40 ans, ce qui représente 7 % de nos cas, tandis que 39 ont plus de 40 ans.

La distribution des âges par décennies est indiquée sur le graphique ci-après : c'est le plus souvent entre 50 et 59 ans que la maladie est découverte.



La limite de 50 ans est peut-être importante à considérer, car, sur les 8 malades qui ont présenté des troubles avant cet âge, 4 au moins ont des formes très particulières de la maladie (2 plasmocytomes diffus, un réticulosarcome, une aplasie médullaire d'origine inconnue). De même dans la série de Kappeler (106) 3 malades sur 21 ont moins de 50 ans, dont le seul réticulosarcome qu'il ait observé.

II. - LE SEXE

La maladie est, dans notre expérience, 3 fois plus fréquente chez l'homme (32 cas) que chez la femme (10 cas).

III. - ANTECEDENTS PERSONNELS

De nombreux malades n'ont aucun antécédent notable quand est découverte la macroglobulinémie (24 malades).

Dans l'ignorance où nous sommes d'éventuels facteurs déclenchants de la maladie, nous préférons tenir compte de tous les antécédents présentés par nos malades.

Affections notées dans les antécédents ou découvertes au cours de la maladie

Antécédents particuliers	Nombre de cas
Infections multiples et récidivantes	1
Lithiase vésiculaire	5
Néphrite interstitielle	4
Lithiase rénale	3
Tuberculose	3
Syphilis	1 (?)
Séjour prolongé en pays tropical ou sub-tropical	5
dont : paludisme	2
amibiase	2
Ulcère gastroduodénal	2
Allergie	2
Maladie de Recklinghausen familiale	3
Cancer	5
Hépatites virales	4

1. - Infections fréquentes

L'existence, dans les antécédents de ces malades, d'épisodes infectieux chroniques est importante à noter. On peut en effet se demander si ce n'est pas un symptome précoce du déficit immu-

nitaire qui accompagnerait la macroglobulinémie ou même le trouble de base, cause à la fois de la sécrétion de la globuline anormale et de la fréquence des épisodes infectieux. R.D. pose ce type de problème. Mais, par analogie avec ce qui est observé dans des paraprotéines d'autre nature qui peuvent, comme certains auteurs l'ont observé (113), disparaître ou diminuer considérablement lors de la cure du foyer infectieux, on doit soulever la possibilité du rôle au moins déclenchant de ces infections chroniques dans la survenue de l'anomalie protidique.

On sait qu'il est possible de provoquer, chez une certaine race de souris, l'apparition de tumeurs plasmocytaires secrétantes par introduction intra-péritonéale de substances variées (huile minérale, matière plastique etc...) qui vont provoquer une irritation péritonéale permanente et un processus de péritonite chronique. Certes, on n'est pas jusqu'à présent arrivé à induire de la même façon des macroglobulinémies expérimentales, mais il n'est pas invraisemblable de penser que le même processus soit en cause, quel que soit le type de protéine anormal.

A côté des néphrites interstitielles, nous noterons la fréquence des lithiases vésiculaires, qui dans 3 de nos cas étaient très anciennes et avaient donné lieu à des accidents de cholécystite. Certes, ce sont des malades âgés, qui présentent parfois, comme F.C., une hémolyse ancienne et intense, mais ces faits nous paraissent mériter néanmoins des études plus poussées, comportant une recherche systématique, dans les macroglobulinémies, d'infections biliaires chroniques par la pratique de cholécystographies. Rappelons qu'Osserman (139), recherchant les facteurs susceptibles d'intervenir dans la pathogénie des "dyscrasies plasmocytaires", trouve parmi ses malades 16 cas associés à des affections biliaires chroniques et récurrentes, et il inclue dans ce groupe un certain nombre de macroglobulinémies.

2. - Accidents de sensibilisation

L'existence d'un "terrain" allergique est aussi importante à noter, surtout quand il existe une sensibilité particulière aux médicaments, et Osserman a également rapporté l'apparition fugace d'une paraprotéine à la suite d'un accident d'intolérance à la gantrisine. Ceci doit être rapproché des grandes hyperglobulinémies observées dans certains accidents thérapeutiques et dans les aplasies médicamenteuses, et doit faire rechercher systématiquement l'existence, dans les antécédents, d'accidents dûs aux antibiotiques (nous en avons un cas), d'accidents sériques ou de vaccination, d'ictère thérapeutique (un cas).

3. - Maladies tropicales

Nous avons attribué une importance particulière aux séjours de nos malades dans les pays tropicaux ou sub-tropicaux, par référence aux travaux de Charmot (46, 47) qui a bien montré la fréquence des grandes macroglobulinémies non homogènes chez des noirs africains dont la seule particularité clinique était l'existence fréquente sinon constante d'une splénomégalie. Mattern de son côté (125) a trouvé des chiffres élevés de macroglobuline chez les malades atteints de trypasonomiase.

4. - Les Cancers

De nombreux auteurs ont insisté sur la fréquence des cancers associés, ou précédant la survenue d'une macroglobulinémie. mie. Kappeler, dans la revue de 146 cas de la littérature (106), trouve 18 cancers associés, dont 3 cancers de la peau, 3 cancers des voies biliaires, 2 cancers de la prostate, 2 cancers de l'utérus, 2 cancers digestifs, etc...

Waldenström trouve une fréquence encore plus grande, puisque, sur 10 malades ayant plus de 20 g de macroglobuline, il note 5 cancers : 1 dans les antécédents, 2 causes de l'hospitalisation - et probablement de la mort -, 2 découverts à l'autopsie. Cette fréquence est beaucoup plus grande que pour les myélomes. Il faut rapprocher ces constatations, d'une part de la fréquence de survenue de tumeurs diverses qui est, pour les cancers de 5,1 %, et de la fréquence d'un cancer épithélial au cours de maladies hématologiques comme la leucémie lymphoïde chronique (7 à 10 % des cas) (174).

Sur les 5 cancers que nous avons constatés, un seul préexistait apparemment à la maladie (M.S.), et tous les autres sont apparus ou ont été découverts en cours d'évolution de la macroglobulinémie. Aucun d'entre eux n'était un cancer "actif", et il est important de noter qu'à côté de 3 cancers cutanés, le cancer du sein et le cancer du rein étaient d'un type très particulier puisque dans l'un et l'autre cas les histologistes hésitaient à parler de malignité.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune mention d'affection cancéreuse avec macroglobulinémie sans que s'y associe une infiltration des organes hématopoiétiques par des cellules lymphocytaires ou lymphoplasmocytaires. Osserman (136) a constaté une infiltration plasmocytaire marquée dans le stroma de certains cancers associés à l'existence d'une protéine en pic.

Il semble bien que l'association d'un cancer et d'une maladie de Waldenström ne soit pas une coïncidence ; on manque de faits probants en faveur de leur rôle déclenchant ; s'agit-il du même trouble de base, ce que Miller appelle l'insuffisance du bouclier immunitaire (129) qui laisserait se développer deux malignités différentes ? on ne peut encore conclure sur ces points.

5. - Les Cirrhoses

Les rapports qui unissent le foie et la macroglobuline ne sont pas parfaitement élucidés. Chez nos malades, nous avons certes noté l'existence assez fréquente d'hépatite virale dans les antécédents, la survenue d'ictères en cours d'évolution (3 cas), une stéatose hépatique à la ponction biopsie ou à l'autopsie (3 cas) mais ces faits sont banaux, et sans doute fortuits. L'infiltration spécifique péri-portale est fréquente dans toute hémopathie lymphoïde.

Par contre, nous n'avons jamais constaté de cirrhose, ni par ponction biopsie ni à l'autopsie, mais, comme nous l'avons dit plus haut, une malade qui présentait une cirrhose avec splénomégalie volumineuse, diagnostiquée à l'âge de 40 ans à l'occasion d'un ictère, a été éliminée de notre étude en l'absence de toute infiltration, tant médullaire (sur 2 biopsies médullaires) que ganglionnaire (lymphographie normale) ; et pourtant elle avait une macroglobulinémie - certes peu importante : 4 g/l - homogène à l'électrophorèse en gélose, et comportant un seul type de chaîne légère.

L'existence de cirrhoses hyperprotidémiques, décrites par Cattan (44), et comportant une augmentation des IgM importante, mais en dôme (39), est indiscutable ; certains auteurs pensent qu'un tel profil est plus fréquent dans les cirrhoses biliaires ; il ne surviendrait jamais dans les cirrhoses éthyliques. Paronetto a montré (142), par une étude de foies de cirrhoses biliaires en immunofluorescence, que les cellules mésenchymateuses hépatiques forment de la macroglobuline.

Mais existe-t-il des cirrhoses avec présence d'une protéine en pic qui soient autre chose que l'association fortuite d'une macroglobulinémie et d'une cirrhose d'étiologie indéterminée, comme en ont rapporté certains auteurs (31) ? Waldenström (180) cite un cas de cirrhose avec macroglobulinémie. Bourel (29) rapporte deux observations de cirrhose avec macroglobulinémie, qui comportaient toutes deux une infiltration lymphocytaire de la moëlle peu importante mais indiscutable. Il retrouve 5 observations identiques dans la littérature.

Nous avons eu connaissance de l'observation d'une malade (Dr Kaplan, communication personnelle) atteinte de cirrhose de Cruveilhier-Baumgarten probablement post-hépatitique, avec hyperprotidémie à 90 g/l, augmentation de toutes les immunoglobulines portant principalement sur l'IgM qui forme un pic en gélose. Présence d'un facteur rhumatoïde. Très grande ostéoporose de tout le squelette vraisemblablement responsable d'une fracture de l'humérus gauche après un traumatisme peu important. La ponction sternale ne montrait que 17 % de lymphocytes, quelques plasmocytes et quelques hystiocytes, mais après l'autopsie, l'histologie médullaire et splénique a fait évoquer un réticulo-sarcome.

De telles surprises d'autopsie nous rendent extrèmement prudents dans l'interprétation des très rares faits rapportés par la littérature, et nous ne sommes pas sûrs pour l'instant qu'il existe des cirrhoses avec macroglobulinémie homogène et importante sans infiltration lymphocytaire extra-hépatique vérifiée à l'autopsie.

Nous avons noté chez 3 malades l'existence d'une maladie de Recklinghausen familiale ; nous n'avons pas trouvé dans la littérature mention d'une association de cette affection avec une hémopathie maligne.

Signalons enfin l'apparition chez un de nos malades, en cours d'évolution, d'une porphyrie cutanée. Nous avons eu tendance à la rattacher à une éventuelle cirrhose car ce malade était éthylique et avait une épreuve à la Brome-Sulphone-Phtaléine perturbée, mais, en l'absence de ponction biopsie hépatique, rien ne prouve que cette hypothèse fût exacte.

IV. - ANTECEDENTS FAMILIAUX

Nous n'avons pas retrouvé par l'interrogatoire de nos malades, l'existence d'antécédents familiaux particuliers comme des infections à répétition, des maladies dites du collagène, des arthrites rhumatoïdes. Par contre, il existe dans un certain nombre de cas un ou plusieurs cancers dans les ascendants proches, mais on ne peut pas parler, avec les données que nous avons à notre disposition, d'une fréquence anormale du cancer dans ces familles. Dans un seul cas, nous avons retrouvé la notion d'une maladie hématologique précise : le frère de L.D. a eu une leucémie lymphoïde chronique. Des documents que nous avons pu retrouver, il ressort qu'il s'agissait d'un homme de 58 ans qui a présenté une infiltration lymphoïde progressive, atteignant d'abord les ganglions, puis la moëlle, sans qu'il y ait eu, durant près de 6 ans, de modifications de l'hémogramme. C'est tout à fait en fin d'évolution qu'est apparue une leucémie sur laquelle le chlorambucil n'a eu aucune action. L'absence de toute perturbation des vitesses de sédimentation élimine presque avec certitude le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström.

Par contre, depuis plusieurs années, à la suite de la description par Massari (124) et par Seligmann (167) de formes de macroglobulinémies familiales, des études systématiques ont été faites dans les familles de 16 de nos malades. Ces études(1) rapportées par Seligmann (169, 170, 171), comportaient une analyse électrophorétique et immuno-électrophorétique, dans la plupart des cas des dosages quantitatifs des IgG, IgA et IgM par différentes méthodes im-

---

(1) Certaines d'entre elles ont été menées en commun avec Mr Fudenberg.

no-chimiques, et, dans tous les cas, la recherche des auto-anticorps suivants : agglutinines froides, facteur anti-gammaglobuline humaine et anti-gammaglobuline de lapin, et parfois anticorps antithyroïdien et anticorps anti-estomac. Cinquante membres des familles de nos 16 malades ont été ainsi explorés, et dans 3 cas une macroglobulinémie asymptomatique a été découverte : le frère de E.L., âgé de 71 ans, bien portant, normal cliniquement a une macroglobulinémie de type K, avec 9 % de constituants lourds à l'ultra-centrifugation sur 78 g. de protides. Les IgG et les IgA sont normales ainsi que la numération formule sanguine.

Chez la mère de M.P., âgée de 70 ans, a été découverte une macroglobulinémie asymptomatique de type K, avec 12 % de constituants lourds à l'ultra-centrifugation sur 79 g. de protides totaux. Diminution très importante des IgG et des IgA. Présence d'un facteur anti-gammaglobulines humaines. Examen clinique, hémogramme et myélogramme normaux.

Enfin la soeur de M.M., âgée de 68 ans, a elle aussi une macroglobulinémie asymptomatique de type L, avec 18 % de constituants lourds à l'ultra-centrifugation sur 84 g. de protides totaux : les IgG et les IgA sont normales.

Cette fréquence de trois macroglobulinémies dans les familles étudiées est d'autant plus significative que, trois fois, nous n'avons pu examiner qu'un seul membre de la famille.

A côté de ces anomalies qualitatives, existent des anomalies quantitatives portant sur une ou plusieurs immuno-globulines. Nous avons considéré comme pathologiques des taux d'immuno-globulines inférieurs à 50 % ou supérieurs à 160 % de la moyenne normale. Dans 27 cas sur 50, les immuno-électrophorèses sont normales. Dans les autres cas, on observe des variations portant sur l'une ou l'autre des immuno-globulines, ou même parfois sur plusieurs d'entre elles. Dans 7 cas, les IgM sont augmentées, et 1 fois cette élévation est associée à celle des IgG. Dans 4 cas, elles sont abaissées, toujours de façon isolée. Les IgA sont augmentées dans 4 cas, et 2 fois, cette élévation est associée à celle des IgG. Enfin une baisse des IgA a été notée trois fois.

Les seuls anti-corps constatés dans les sérums de ces sujets sont des facteurs anti-gammaglobulines. Nous les avons retrouvés 17 fois ; il s'agissait soit de facteur anti-gammaglobuline de lapin (3 cas), soit de facteur anti-gammaglobulines humaines (6 cas) soit enfin de la coexistence des deux (4 cas). Ces anomalies sont d'autant plus significatives qu'elles ont été observées chez des sujets non transfusés, et qu'il s'agit dans 7 cas d'individus ayant moins de 40 ans.

Dans une même famille peuvent s'associer plusieurs types d'anomalies : par exemple, dans la famille de A.L., on rencontre un trouble quantitatif des immuno-globulines chez un ascendant et chez un membre de la fratrie, et des facteurs anti-gammaglobulines chez un autre membre de la fratrie et chez deux jeunes enfants. Dans

la famille de E. L. existent à la fois une macroglobuline homogène chez un frère et un facteur anti-gammaglobuline chez deux fils dont l'un a aussi une anomalie quantitative de l'IgA. Des études de macroglobulines homogènes retrouvées chez 2 membres d'une même famille ont montré qu'elles différaient par leur mobilité électrophorétique, par leur constante de sédimentation et par leur structure antigénique, puisqu'elles n'avaient pas la même spécificité individuelle.

Seligmann a pu montrer, dans un cas de formes familiales intéressant deux frères, que leur mère possédait deux macroglobulines antigéniquement distinctes, l'une ayant une structure antigénique semblable à celle du premier fils et l'autre, semblable à celle du 2ème.

Ainsi, il parait indiscutable qu'il existe dans les familles de macroglobulinémie de Waldenström des anomalies protéiques fréquentes, tant qualitatives que quantitatives, et cette constatation évoque la possibilité d'un trouble génétique. Mais les différences existant entre les macroglobulines anormales au sein d'une même famille font exclure la possibilité d'une anomalie d'un gêne de structure, et évoque plutôt celle d'un gêne de contrôle.

Des formes familiales de myélomes multiples et de cryoglobulinémies ont été décrites, et dans des familles d'a-gammaglobulinémiques, on a trouvé des anomalies de même type que celles qui ont été rencontrées dans les familles de macroglobulinémies de Waldenström.

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES (1)

Les recherches chromosomiques ont porté sur 16 malades : elles ont été faites dans le sang et dans la moëlle. Un grand chromosome, de taille supérieure à la première paire, à centromère médian ou sub-médian, a été trouvé chez 4 malades (C.A., L.D., R.F., E.L.), chaque fois ce chromosome anormal n'était vu que sur une seule mitose, le plus souvent à 47 chromosomes, mais dans un cas il s'agissait d'une mitose à 46. Il est à noter que dans deux de ces cas il s'agissait de formes familiales de la maladie. Nous n'avons malheureusement pas pu pour l'instant faire d'études chromosomiques dans les familles.

Comme dans les cas rapportés dans la littérature, ce grand chromosome a été trouvé uniquement dans le sang.

Mais il existe d'autres anomalies, dans le sang ou dans la moëlle, dont on ignore pour l'instant la fréquence. Souvent malgré des recherches répétées, il est impossible d'obtenir de mitoses chez ces malades. Quatre fois existaient des chromosomes triplo-dix huit. Deux fois nous avons rencontré une trisomie 21.

Bottura (27) et German (90) ont rapporté les premières anomalies chromosomiques. Dans les deux cas, il s'agissait de mitoses à 47 chromosomes, dans lesquelles le chromosome supplémentaire était de grande taille, avec un centromère presque sub-terminal pour le premier auteur, mésocentrique pour le 2ème. Dès ces premières descriptions, il existait donc des différences de morphologie. Les cas rapportés dans la littérature depuis lors, ainsi que nos constatations, révèlent des variations très grandes suivant les cas : sur seize malades ayant eu des caryotypes, 5 fois il n'existait aucune anomalie (76 bis, 143), et il s'agissait toujours, dans les cas où la recherche était positive, d'anomalies du groupe A. Siebner (173) a trouvé dans des mitoses à 47 chromosomes, un chromosome supplémentaire dont la taille était intermédiaire entre les paires 2 et 3 du groupe A qu'il a appelé le chromosome E. Il a rencontré la même anomalie dans 3 cas de myélome.

Elves (71) n'a plus retrouvé le chromosome anormal après un traitement par le chlorambucil continu, et alors que le taux de globuline anormale avait considérablement diminué.

Ainsi le chromosome supplémentaire du groupe A n'est pas spécifique de la macroglobulinémie de Waldenström. Le petit

---

(1) Les examens ont été faits dans le Laboratoire du Docteur J. Tanzer

nombre de mitoses à chromosome anormal peut s'expliquer par le petit nombre de cellules néoplasiques, que ce soit dans la moëlle ou dans le sang. Peut-on établir un lien entre la présence d'un grand chromosome supplémentaire du groupe A et l'existence de protéines particulières de différents types ? Dans ce cas, ce chromosome serait caractéristique des cellules qui forment ces protéines anormales. Sur un plan plus général, la constatation d'anomalies chromosomiques au cours de la maladie de Waldenström pose les mêmes problèmes que pour les leucémies : s'agit-il d'un désordre fondamental conférant aux cellules leurs propriétés anormales ? Est-ce un simple épiphénomène ? Leur survenue dépend-elle d'un déséquilibre initial du caryotype ? (17 bis)

CHAPITRE III

LES PROTEINES SANGUINES AU COURS DE LA MALADIE DE WALDENSTROM (1)

I. - ANOMALIES NON SPECIFIQUES QUI PERMETTENT PARFOIS DE SOUPÇONNER LE DIAGNOSTIC

1. - L'accélération de la Vitesse de sédimentation

Elle est pratiquement constante, sauf en cas de cryoglobulinémie précipitant à la température du laboratoire (cas 23).

Pour éviter cet aléas, il faut faire systématiquement une mesure de la vitesse de sédimentation à 37°.

La vitesse de sédimentation est généralement au-dessus de 100 à la première heure, (80 % des cas) et atteint une fois 170 ; c'est un excellent signe de dépistage de la maladie, mais qui permet mal d'en suivre l'évolution, car seules des très importantes modifications quantitatives de la macroglobulinémie retentissent sur la vitesse de sédimentation.

2. - L'allure du frottis sanguin

Dès sa première publication, Waldenström (179) avait signalé l'aspect particulier des étalements sanguins de ses malades.

De façon constante, nous avons retrouvé sur les frottis médullaires et sanguins cet aspect d'étalement mal réussi, non homogène, où les hématies sont disposées en piles ou en rouleaux,

---

(1) Mrs Pré et Boigné ont mis au point la méthode d'électrophorèse sur papier qui est faite chez tous nos malades (145).
Mme F. Danon a fait et interprété la grande majorité des immuno-électrophorèses et l'étude des urines concentrées.
Mr le Dr Van Rappenbusch a fait la grande majorité des ultra-centrifugations. Les autres ont été faites dans le laboratoire du Pr Ag. Wurmser (CNRS)

ces éléments peuvent orienter le cytologiste, mais ils ne sont nullement spécifiques (les hématies en rouleaux s'observent par exemple dans les hyperfibrinémies) ; de plus ils gènent parfois la lecture de la lame.

3. - Le test de SIA

Ce test décrit en 1924 (172) a été recommandé par Waldenström comme moyen de mettre en évidence la présence d'une certaine quantité d'euglobulines dans un sérum donné. Nullement spécifique de la macroglobulinémie, il évoque cependant fortement ce diagnostic lorsqu'il est très franchement positif, c'est à dire lorsqu'il se forme un précipité dense en haut du tube à essai, qui tombe rapidement au fond du tube sans se redissoudre. En dehors des macroglobulines, Laurell et Waldenström (116), n'ont observé un tel résultat, que dans un cas de "para-protéine" IgG et jamais dans les IgA. Par contre, quand on exige une telle positivité, elle ne s'observe que dans 1/4 des Macroglobulinémies, celles qui ont la moins grande mobilité électrophorétique et la plus grande concentration. Même en tenant compte de critères moins sévères, le test n'est positif que dans 49 % des cas. Pour notre part, nous n'avons trouvé une positivité, faible ou importante, que dans 60 % des cas.

4. - Autres tests de floculation

Nous avons pratiqué systématiquement le test de turbidité au sulfate de zinc (Kunkel zinc) et le test au thymol.

Dans un certain nombre de cas, nous avons trouvé une dissociation entre un Kunkel zinc très élevé et un thymol bas, sans qu'il existe de corrélations apparentes avec le taux de la macroglobuline, ou le taux des autres Immunoglobulines (10/29).

Waldenström signale (185) que le tampon utilisé dans le test au thymol précipite aussi les euglobulines en l'absence de tout réactif.

5. - L'existence d'une hyperprotidémie

Nous ne tenons compte dans le tableau ci-après que des chiffres les plus élevés, qui ne sont pas toujours les chiffres observés en début d'évolution.

Protides totaux	Nombre de cas
- de 75 g/l	8
76 à 90 g/l	12
91 à 120 g/l	16
+ de 120 g/l	7

Ces résultats sont plus dispersés que ceux que Kappeler a obtenus dans sa statistique personnelle et par le relevé de la littérature (106) : nous avons observé 2 fois plus de cas à protidémie normale que lui. En voici le diagnostic et le pourcentage de constituant lourd à l'U. C. :

Diagnostic et % de constituant lourd à l'Ultra centrifugation des malades dont la protidémie est inférieure ou égale à 75 g.

Noms	Prot. T.	% de const. lourds	Diagnostic
1. L.D.	73 g	13 %	Macroglobulinémie + Amylose (Autopsie)
2. S.F.	75 g	20 %	Lymphosarcome gastrique
3. E.L.	74 g	30 %	Macroglobulinémie familiale
4. M.L.	58 g	9 %	Macroglobulinémie + cancer du sein (autopsie)
5. R.M.	75 g	30 %	Macroglobulinémie
6. F.P.	60 g	6 %	Macroglobulinémie
7. M.S.	57g5	4,2 %	Macrocryoglobulinémie + Néphrite interstitielle (Autopsie)

Ce groupe comprend la toute petite minorité de malades ayant moins de 10 % de constituants lourds, mais il inclue en outre des malades qui en ont un pourcentage plus important. La normoprotidémie ne doit donc pas faire écarter le diagnostic.

6. - Cryoglobulinémie et pyroglobulinémie

Ces deux propriétés anormales de certains sérums macroglobulinémiques peuvent mettre sur la voie du diagnostic, quand elles sont constatées fortuitement, en entrainant d'autres recherches protéiques.

Nous avons recherché systématiquement une précipitation à froid pour toutes les macroglobulines observées.

Pour ce faire, on prend les précautions suivantes : le tube, amené au laboratoire, est laissé durant 18 à 24 heures à la température de la pièce, puis porté 1/2 heure à 37°, décanté et centrifugé dans une centrifugeuse non refroidie ; le sérum obtenu est porté à + 4° C. pendant au moins 24 h.

Dans certains cas, le malade est convoqué directement au laboratoire et le sang à peine prélevé est porté à 37°.

Malgré ces précautions, nous trouvons moins de cryoglobulines que dans d'autres grandes statistiques de la littérature :

Fréquence des cas comportant une cryoglobulinémie

Kappeler, Krebs et Riva (106)	4/21 + 1 Cryo gélification
L. Hartmann et coll. (100)	2/21
Laurell et Waldenström (115)	2/49 + 2 Cryo gélifications
Bothier (26)	4/21
Cas personnels	3/42

Nous avons exclu de cette étude les malades qui présentaient une cryoglobulinémie mixte, faite d'IgG et d'IgM.

Nous avons observé une seule fois une pyroglobuline, mais nous ne l'avons pas recherchée systématiquement et sa découverte a été fortuite, lors du chauffage à 56° pour décomplémenter le sérum en vue d'autres recherches. Cette anomalie a été constatée dans 2 cas de Macroglobulinémie par W. J. Martin (123), sur une revue de 20 cas de Pyroglobulinémie (dont 10 de myélomes), Barjon (11) en rapporte aussi une observation.

7. - Augmentation de la viscosité sanguine

Nous n'avons pas étudié systématiquement la viscosité sanguine de nos malades. Dès sa première description de la maladie, Waldenström signalait son augmentation et notait qu'elle était fonction de la diminution de la température, en dehors de tout phénomène de cryoprécipitation ou de cryogélification. Nous reverrons

le problème pronostic que pose cette hyper-viscosité. Quant à sa valeur diagnostique, elle est certaine, mais on peut la voir au cours de myélomes multiples authentiques, dont les protéines identifiées par l'immunoélectrophorèses étaient des IgG ; elle serait due alors à la formation de complexes d'IgG dissociables en milieu acide, Smith et coll. (174 bis).

II. - DONNEES DE L'ELECTROPHORESE

a. - L'électrophorèse sur papier met sur la voie du diagnostic, en montrant la présence d'un pic souvent difficile à affirmer ; en son absence, on n'a pas le droit de parler de macroglobulinémie pathologique. Nous verrons en effet que ni l'immunoélectrophorèse ni l'ultra centrifugation ne permettent de distinguer, dans les augmentations quantitatives des macroglobulines, celles qui sont électrophorétiquement hétérogènes et qui peuvent être observés au cours de très nombreux états : maladies hépatiques, maladies du collagène, parasitoses (Trypanosomiase par exemple), et celles qui sont électrophorétiquement homogènes, - et qui seules nous intéressent ici. Toute une partie de la littérature ne fait pas cette distinction, à nos yeux capitale et confond ainsi des faits d'observation courante et qui, jusqu'à preuve du contraire, sont relativement banaux, et des faits singuliers qui rentrent dans le cadre de toutes les protéines en pic, homogènes.

Laurell et Waldenström donnent la signification suivante de ces bandes étroites atypiques à l'électrophorèse sur papier : "elles indiquent la présence, dans le sérum, d'un constituant protéique unique, ou d'un petit nombre de constituants, approximativement de même charge, en concentration anormale" (115 bis)

Comme les autres moyens diagnostiques que nous envisagerons ultérieurement, l'électrophorèse sur papier permet de discriminer un pic, quand la teneur du constituant protéique est suffisemment grande (supérieure à 10 g/l pour certains) (115 bis).

Le pic de macroglobuline, étudiée en électrophorèse en gélose, qui a l'inconvénient de donner fréquemment des précipités, mais est plus facile à interpréter que l'électrophorèse sur papier dans les autres cas, ne migre jamais dans la zone des γ lentes (contrairement aux IgG) et jamais avant les β 1 (contrairement aux IgA et aux protéines de Bence Jones qui peuvent migrer en α 2). On le trouve le plus souvent en β 2.

b. - L'électrophorèse sur papier permet de mettre en évidence 2 autres faits à vrai dire moins importants que le précédent :

- une fréquente hyper α 2 globulinémie :
  5 g à 10 g : 18 cas
  + de 10 g : 7 cas

- une presque constante hypo-albuminémie

Une comparaison entre le taux d'albumine et celui du pic nous montre comme à Laurell (115 bis) que ces 2 chiffres varient en sens inverse, mais que la corrélation n'est nullement linéaire.

Nous avons observé, pour les grandes macroglobulinémies, une discordance entre les données de l'électrophorèse sur papier et celles de l'ultracentrifugation, atteignant jusqu'à 30 g/l. Il nous semble qu'il existe là un artéfact, peut-être dû à une affinité particulière de la macroglobuline pour le colorant utilisé en électrophorèse sur papier. Peut-être aussi s'agit-il de cénapses entre l'albumine et la macroglobuline ?

c. - L'électrophorèse en gel d'amidon : on observe constamment par cette méthode (80) une absence totale de migration de l'IgM ; la confrontation de l'électrophorèse sur papier et de l'électrophorèse en gel d'amidon permet ainsi le diagnostic de macroglobuline, car le pic observé avec la première technique n'est pas retrouvé avec la deuxième.

III. - L'IMMUNO-ELECTROPHORESE ET L'ULTRA-CENTRIFUGATION

La certitude du diagnostic est apportée par l'immuno-électrophorèse et l'ultra-centrifugation.

A. - L'immuno-électrophorèse

1. - Méthodes

Dans presque tous les cas, la méthode utilisée est celle décrite par Grabar et Williams (94). Les techniques employées ont varié, allant de la technique initiale à celle de Scheidegger (157). Nous utilisons un tampon de faible force ionique (μ = 0,05) à pH 8. Les immuns sérums ont été : des anti-sérums humains polyvalents tels que les antisérums de cheval 1 299 et 223 (Institut Pasteur) et des antisérums de lapin monospécifiques anti IgG, anti IgA ou anti IgM.

Aucun de ces immuns-sérums n'existe dans le commerce.

2. - Résultats

1°) Formation d'un précipité : la formation d'un précipité plus ou moins important dans le godet de départ est liée (Heremans, 101 bis) à la taille de la molécule, à ses propriétés euglobuliniques, et à une interaction avec la gélose. Nous avons observé un tel précipité 26 fois. Il existe en général une bonne corrélation avec le test de Sia, mais il y a de rares cas de Sia négatif avec présence d'un précipité, ou vice-versa.

L'existence d'un précipité évoque l'existence d'une macroglobuline, mais d'autres constituants protéiques peuvent donner des précipités spontanés dans le réservoir de départ. L'idéal serait de les identifier de manière précise après les avoir isolés ; mais en pratique on procède de la façon suivante : l'analyse immuno-électrophorétique est faite après action d'un réducteur, tel le chlorhydrate de cystéine ou le mercapto-éthanol, et on identifie immunologiquement la ligne de précipitation donnée par la globuline ainsi dépolymérisée.

2°) La ligne de précipitation des IgM

Si on ne tient compte que de l'allure des lignes de précipitation des IgM migrant spontanément, sans dépolymérisation, elle apparait en général loin du réservoir d'anticorps et présente souvent un aspect en double dôme, mais elle est parfois proche du réservoir d'anticorps. Il faut insister sur le fait que contrairement à ce qui se passe pour les "paraprotéines" IgG et IgA, l'aspect de la ligne de précipitation des IgM au cours des macroglobulinémies ne permet nullement de la distinguer d'une augmentation réactionnelle des IgM normales. Enfin, chaque fois qu'il existe un doute sur la nature IgM de la ligne de précipitation, il convient de refaire l'étude avec un antisérum spécifiquement anti IgM.

3°) Les autres immunoglobulines. Anomalies qualitatives

Contrairement à l'impression qu'ont pu avoir certains auteurs, il n'existe pas d'anomalies qualitatives des IgG au cours de la macroglobulinémie. Il semble que les anomalies qu'on avait primitivement observées, après action d'anti sérums anti IgG, non absorbés, soient dues à des déterminants antigéniques communs, qui sont les chaines légères des 2 Immunoglobulines. Par contre on peut observer des paraprotéines multiples (2).

4°) Modifications quantitatives des autres immunoglobulines

L'immuno électrophorèse se prête mal aux déterminations quantitatives et, en l'absence d'une méthode de mesure rigoureuse, nous ne pouvons donner qu'une approximation en recoupant les résultats de l'immuno électrophorèse souvent faite avec plusieurs quantités de sérum et qui permet une appréciation correcte des grosses modifications de l'IgA et une appréciation grossière de la teneur en IgG (appréciation par rapport à un sérum témoin de la longueur et de l'épaisseur de la ligne de précipitation et de sa proximité du réservoir d'anti corps) par ceux de l'électrophorèse en gélose, qui montre en cas de précipité, la quantité d'IgG normales, ou quand il existe un pic, l'aspect des IgG dans la zone de gamma globulines lentes.

Nous envisagerons après avoir étudié l'ultra centrifugation, qui montre, suivant l'importance du pic 7 S, les variations des Immunoglobulines IgA, mais surtout IgG, la répartition de nos cas, suivant la quantité des immunoglobulines non IgM.

B. - L'Ultracentrifugation

1. - Méthodes

Les Ultracentrifugations, ont été faites dans une ultracentrifugeuse Spinco, dans des conditions standard de température (20° C.) et à concentration constante (10 mg/cc).

Les résultats, donnés le plus souvent en pourcentage, ont été exprimés par nous en grammes par litre, à partir du chiffre de protides totaux, déterminé par la méthode du Biuret-Technicon.

Les constantes de sédimentation $S°_{20w}$, exprimées en unités Svedberg, correspondent à l'extrapolation à dilution infinie des coefficients de sédimentation, compte tenu des facteurs de correction pour la température et la viscosité du solvant.

2. - Résultats

Nous avons fait au moins une ultracentrifugation chez 38 malades.

La constante de sédimentation du constituant lourd prédominant à 20° C., en solution aqueuse (W) et extrapolée à une dilution infinie (o) est en général : $S°_{20,W}$ = 18 à 20 S.

Il existe le plus souvent un 2ème constituant lourd de $S°_{20,W}$ = 27 à 31 S. Dans 4 cas seulement, ce constituant manque et il s'agit des 4 cas avec pourcentages de macroglobuline inférieure à 10 %.

Dans 5 cas, il y a un 3ème constituant.

Filitti Wurmser et Hartmann (79) ont noté l'existence de ces constituants plus lourds avec d'autant plus de fréquence que la quantité de macroglobuline est plus grande dans le sérum pathologique.

La quantité de Macroglobuline est très variable suivant les cas.

Nous trouvons la répartition suivante en ne retenant que les chiffres les plus élevés, quand il y a plusieurs résultats pour un même malade.

- 6 malades ont moins de 10 g de constituant lourd

- 8 en ont entre 10 et 20 g

14 malades ont donc moins de 20 g/l de macroglobuline et contrairement aux constatations de Waldenström (185), ce groupe ne comprend pas plus de formes atypiques, que les groupes suivants.

15 malades ont entre 20 et 40 g/l de macroglobuline.

Enfin 9 en ont plus de 40 g/l.

Cette répartition des cas en plusieurs classes quantitatives, a un intérêt certain, quant à la corrélation avec le syndrome d'hyperviscosité, mais ne permet pas d'en inférer des données pronostiques ou des cadres nosologiques différents.

IV. - REPARTITION DES CAS SUIVANT L'ETAT DE L'IgA et de l'IgG

En tenant compte, comme nous l'avons précisé plus haut, des données de l'immuno-électrophorèse, de l'électrophorèse en gélose, et de l'ultra-centrifugation, on peut répartir les observations de macroglobulinémie en 4 groupes suivant l'état des immunoglobulines non IgM.

- Un premier groupe avec une diminution parallèle de l'IgA et de l'IgG. Cette diminution franche s'observe dans 9 cas détaillés dans le tableau p. 69 . Nous verrons qu'il ne semble pas y avoir, en tous cas dans nos observations, d'état de carence immunitaire important comme on en observe dans les myélomes. Ces résultats, comparés à ceux observés dans un groupe de leucémies lymphoïdes chroniques (165 - 166), montrent que, dans cette dernière maladie, les hypogammaglobulinémies sont plus fréquentes et surtout plus importantes puisqu'elles existent dans 41 % des cas, et sont très franches dans 17 % des cas. Fairley trouve même une hypogammaglobulinémie chez 67 % des malades.

- Dans un deuxième groupe, se répartissent les malades chez lesquels existe une baisse isolée de l'IgA. C'est un fait très fréquemment constaté, mais en l'absence pour l'instant de dosages quantitatifs plus précis, il est difficile d'en tirer des conclusions.

- Dans un troisième groupe, il existe une augmentation indiscutable de l'IgG, avec ou sans augmentation de l'IgA. Huit de nos malades, détaillés page 32, présentent un tableau de ce genre : il est à remarquer que dans ce groupe, se trouvent toutes les formes sarcomateuses. Parmi ces huit malades, il faut noter deux d'entre eux dont l'augmentation des globulines 7 S est extrèmement importante, puisqu'elle dépasse 50 g/l.

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, il existe aussi un groupe de malades avec hypergammaglobulinémie, elle est supérieure à 20 g/l dans 5 % de cas.

- Enfin le quatrième groupe correspond aux malades ayant des Immunoglobulines normales en dehors de l'IgM.

Nous envisagerons avec l'évolution les modifications quantitatives de ces immuno-globulines pour chaque malade, spontanément ou sous l'influence des thérapeutiques.

Fahey et coll. ont fait des dosages quantitatifs des autres immuno-globulines dans 7 macroglobulinémies par une méthode d'inhibition de la précipitation (73). Ils trouvent l'IgG franchement

augmentée dans 1 cas (20 g/l), peu diminuée dans 4 cas (8 g/l), et franchement diminuées dans 2 cas (3,1 et 5,1 g/l). Quant à l'IgA, elle n'est diminuée que dans 1 cas, et de façon modérée, ce fait contrastant nettement avec leur grande diminution dans les 9 cas d'IgG myélomes étudiés dans le même article.

V. - MISE EN EVIDENCE D'UNE PARAPROTEINURIE

1. - Méthodes

Le plus souvent, la protéinurie de départ est faible, aussi faut-il concentrer les urines avant de faire une électrophorèse. Après filtration, adjonction d'Azide de Sodium 1/10.000 ; estimation des protéines par précipitation par l'acide sulfosalicylique ; concentration-dialyse dans des boyaux Visking 8/32, à la pression de 15 à 20 mm de mercure. La concentration terminale est de 15 à 20 mg/ml. On pratique alors une électrophorèse en gélose. Lorsqu'il existe un pic franc, ou, ce qui est plus fréquent, lorsqu'on observe une tache de globulines nettement plus marquée que celle de l'albumine, contrairement à la protéinurie physiologique ou à celle d'une néphrite, on étudie la "para-protéine" ainsi identifiée par double diffusion en milieu gélifié, selon la méthode d'Ouchterlony, en utilisant des immuns sérums anti-protéine de Bence Jones type κ et λ .

2. - Résultats

Nous n'avons pas observé de "paraprotéinurie" dans 5 cas sur 37, et ces 5 cas ne forment pas un groupe homogène. La fonction rénale est normale comme dans la grande majorité des observations, la protéinurie est peu importante, entre 5 cg et 20 cg par litre, la macroglobulinémie se situe, suivant les observations, entre 8 et 34 g. par litre. Nous ne savons pas pour l'instant à quoi correspond la présence ou l'absence de chaînes légères dans les urines.

Dans les 23 cas où une identification de la protéine urinaire en pic a été possible, on a trouvé un seul type de chaînes légères : κ dans 19 cas, λ dans 4 cas. Ce type de chaînes légères n'a jamais été en contradiction avec les résultats obtenus par le typage des chaînes légères de l'IgM isolée.

Des expériences récentes semblent bien montrer que, dans certains cas, à côté des chaînes légères, il existe une élimination minime de chaînes lourdes.

La protéinurie est toujours peu importante, en dessous de la limite physiologique de 5 cg par litre dans 5 cas, entre 5 et 20 cg/l dans 12 cas, 15 fois elle est entre 20 cg et 1 g, et elle ne dépasse 1 g que dans 10 cas. L'observation de L. C. est très particulière puisqu'elle comportait une protéinurie de 10 g/l faite presqu'exclusivement de globuline pathologique.

Signalons enfin que nous avons fait deux fois des ultra-centrifugations des urines, qui ont montré la présence d'un constituant 3,6 S.

Creyssel et Fine (56) ont trouvé, sur 28 cas de maladie de Waldenström, 8 protéinuries type Bence Jones, en quantité toujours faible (5 à 10 cg/l). Gross (95) a mis en évidence la similitude biochimique, en ce qui concerne les propriétés de thermo-solubilité, la mobilité électrophorétique en gel d'amidon, la carte peptidique, d'une protéine de Bence Jones urinaire et de la chaîne légère de la macroglobuline sérique.

Rappelons que dans de rares cas de macroglobulinémie de Waldenström, une protéine de Bence Jones a pu être mise en évidence dans le sérum. Il semble que, comme dans le myélome, il faille incriminer un asynchronisme de production des chaînes légères, la quantité en excès passant rapidement dans les urines.

VI. - DETERMINATION DU TYPE DES CHAINES LEGERES DE L'IgM ISOLEE

1. - Méthodes

Les types antigéniques des chaînes légères ont été étudiés sur l'IgM isolée soit par ultra-centrifugation préparative en gradients de densité, soit par filtration sur colonne de Sephadex G 200.

Les anti-sérums utilisés étaient strictement spécifiques, soit pour les chaînes légères λ , soit pour les chaînes légères κ .

2. - Résultats

Le type de chaînes légères a été déterminé chez 34 malades, et 7 fois il s'agissait d'IgM de type L (soit dans 20 % des cas). Dans 1 cas (E.L.), il existait 2 variétés distinctes de molécules, une IgM de type K et une IgM de type L.

Fahey (72), sur 22 cas de macroglobulinémie, trouve 18 IgM de type K et 4 IgM de type L, soit une répartition semblable à la nôtre.

Ce fait est à rapprocher de la constatation, dans la maladie des agglutinines froides, d'IgM qui sont toujours de type K. Harboe (99) a réuni 37 cas personnels et 22 cas de la littérature pour faite cette constatation.

En conclusion, nous avons vu dans ce chapitre que l'étude des protéines de la maladie de Waldenström apporte des éléments d'orientation, mais qui ne sont nullement suffisants pour faire le diagnostic ; la possibilité d'affirmer l'existence d'une globuline

anormale sur l'électrophorèse sur papier en en gélose et par l'immunoélectrophorèse le moyen d'identifier très simplement cette globuline. Des techniques plus complexes comme l'ultracentrifugation, l'identification de chaînes légères dans les urines et la détermination du type des chaînes légères des macroglobulines sériques ont surtout un intérêt de recherche.

Formes avec franche augmentation des IgG
avec ou sans augmentation des IgA
et particularités symptomatiques, histologiques et évolutives

Nom	I. El.		7 S g/l (U.C.)	Particularités
	IgA	IgG		
1 - J.B.	↗+	↗+++	64,3	Forme évolutive. R.S? Décès. Evolution de moins de 2 ans
2 - J.M.	↗++	↗+++	63,5	Lymphographie évoquant un sarcome (atteinte très hétérogène)
3 - P.J.	↘+	↗++	19,6	R.S. Mort (autopsie) Evolution : 10 ans
4 - P.D.	↘+	↗+	19,5	Forme d'allure évolutive. Mort. Evolution : 4 ans.
5 - R.H.	↘+	↗+	16,6	Mort. R.S. en fin d'évolution.
6 - L.D.	↘+	↗+	14,6	Mort (autopsie). Amylose massive terminale.
7 - A.L.	↗+	↗+	12,9	R.S. très évolutif.
8 - M.P.	↘+	↗++	12	Atteinte hépatique concomitante Mort. Evolution : 10 ans.

Normale ( ) ---------- $7,5 \pm 1,5$

(R.S. = Réticulosarcome)

N.B. : Chez tous les malades, il s'agit de la 1ère U.C., sauf pour A.L. où il s'agit de la 2ème.

Signalons enfin que nous avons fait deux fois des ultra-centrifugations des urines, qui ont montré la présence d'un constituant 3,6 S.

Creyssel et Fine (56) ont trouvé, sur 28 cas de maladie de Waldenström, 8 protéinuries type Bence Jones, en quantité toujours faible (5 à 10 cg/l). Gross (95) a mis en évidence la similitude biochimique, en ce qui concerne les propriétés de thermo-solubilité, la mobilité électrophorétique en gel d'amidon, la carte peptidique, d'une protéine de Bence Jones urinaire et de la chaîne légère de la macroglobuline sérique.

Rappelons que dans de rares cas de macroglobulinémie de Waldenström, une protéine de Bence Jones a pu être mise en évidence dans le sérum. Il semble que, comme dans le myélome, il faille incriminer un asynchronisme de production des chaînes légères, la quantité en excès passant rapidement dans les urines.

VI. - DETERMINATION DU TYPE DES CHAINES LEGERES DE L'IgM ISOLEE

1. - Méthodes

Les types antigéniques des chaînes légères ont été étudiés sur l'IgM isolée soit par ultra-centrifugation préparative en gradients de densité, soit par filtration sur colonne de Sephadex G 200.

Les anti-sérums utilisés étaient strictement spécifiques, soit pour les chaînes légères λ , soit pour les chaînes légères κ .

2. - Résultats

Le type de chaînes légères a été déterminé chez 34 malades, et 7 fois il s'agissait d'IgM de type L (soit dans 20 % des cas). Dans 1 cas (E.L.), il existait 2 variétés distinctes de molécules, une IgM de type K et une IgM de type L.

Fahey (72), sur 22 cas de macroglobulinémie, trouve 18 IgM de type K et 4 IgM de type L, soit une répartition semblable à la nôtre.

Ce fait est à rapprocher de la constatation, dans la maladie des agglutinines froides, d'IgM qui sont toujours de type K. Harboe (99) a réuni 37 cas personnels et 22 cas de la littérature pour faite cette constatation.

En conclusion, nous avons vu dans ce chapitre que l'étude des protéines de la maladie de Waldenström apporte des éléments d'orientation, mais qui ne sont nullement suffisants pour faire le diagnostic ; la possibilité d'affirmer l'existence d'une globuline

anormale sur l'électrophorèse sur papier en en gélose et par l'immunoélectrophorèse le moyen d'identifier très simplement cette globuline. Des techniques plus complexes comme l'ultra-centrifugation, l'identification de chaînes légères dans les urines et la détermination du type des chaînes légères des macroglobulines sériques ont surtout un intérêt de recherche.

Formes avec franche augmentation des IgG
avec ou sans augmentation des IgA
et particularités symptomatiques, histologiques et évolutives

Nom	I. El.		7 S g/l (U.C.)	Particularités
	IgA	IgG		
1 - J.B.	↗ +	↗ +++	64,3	Forme évolutive. R.S? Décès. Evolution de moins de 2 ans
2 - J.M.	↗ ++	↗ +++	63,5	Lymphographie évoquant un sarcome (atteinte très hétérogène)
3 - P.J.	↘ +	↗ ++	19,6	R.S. Mort (autopsie) Evolution : 10 ans
4 - P.D.	↘ +	↗ +	19,5	Forme d'allure évolutive. Mort. Evolution : 4 ans.
5 - R.H.	↘ +	↗ +	16,6	Mort. R.S. en fin d'évolution.
6 - L.D.	↘ +	↗ +	14,6	Mort (autopsie). Amylose massive terminale.
7 - A.L.	↗ +	↗ +	12,9	R.S. très évolutif.
8 - M.P.	↘ +	↗ ++	12	Atteinte hépatique concomitante Mort. Evolution : 10 ans.

Normale ( ) ---------- $7,5 \pm 1,5$

(R.S. = Réticulosarcome)

N.B. : Chez tous les malades, il s'agit de la 1ère U.C., sauf pour A.L. où il s'agit de la 2ème.

CHAPITRE IV
HISTOLOGIE - CYTOLOGIE

I. - ETUDE HISTOLOGIQUE (1)

1. - Matériel et méthodes

La plupart de nos malades ont eu au moins une fois, une biopsie médullaire, une biopsie ganglionnaire et une biopsie hépatique. Dans certains cas, ces examens ont été refaits en cours d'évolution.

De plus nous avons 9 autopsies plus ou moins complètes.

Le nombre relativement restreint de biopsies ganglionnaires, par rapport à celui des biopsies médullaires, s'explique par le fait que dans un certain nombre de cas, aucune adénopathie n'était biopsiable. En outre, dans tous les cas, sauf un, les biopsies médullaires ont été pratiquées par une méthode non chirurgicale, avec les trocards de Waitz ou de Mazabraud, examen toujours possible sauf en cas de grande thrombopénie.

Les pièces ont été fixées au Formol ou au Bouin alcoolique pendant 48 heures ; inclusion à la paraffine ; coloration courante à l'Hématine Eosine Safran, selon la technique de Masson ; coloration au P.A.S. selon la technique de Hotchkiss Mac Manus ; coloration de la substance amyloïde par le violet de Paris ou le Rouge Congo ; coloration de la Réticuline par l'imprégnation à l'argent.

2. - Résultats

A. - La moëlle

Dans tous les cas on retrouve une infiltration lymphoïde à la Biopsie médullaire.

---

(1) La plus grande partie du matériel histologique, vient du laboratoire central d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital St Louis (Dr Chomé). Mrs Chomette, Hewitt et Renault, nous ont communiqué leurs lames. Tout ce matériel a été revu pour ce travail par le Dr Ripault.

Cette infiltration lymphoïde constante est d'importance variable, tantôt seulement en ilôts (26 cas), tantôt diffuse (22 cas) se renforçant parfois en ilôts plus denses. Zollinger, dans ses 6 autopsies de macroglobulinémies trouve 3 infiltrations diffuses et 3 infiltrations nodulaires. En faisant la revue de la littérature, il note que tous les auteurs ont retrouvé une infiltration lymphoïde et qu'elle était le plus souvent diffuse. Flandrin, dans une thèse récente (82 bis) trouve la même proportion d'infiltrations nodulaires et diffuses dans un groupe d'hémopathies lymphoïdes de tous types.

A côté des lymphocytes on reconnait des plasmocytes dans 18 cas, moins souvent cependant que par l'examen cytologique, ce qui est certainement dû au fait que nous n'avons pas employé en histologie de colorations pour mettre en évidence la basophilie du cytoplasme.

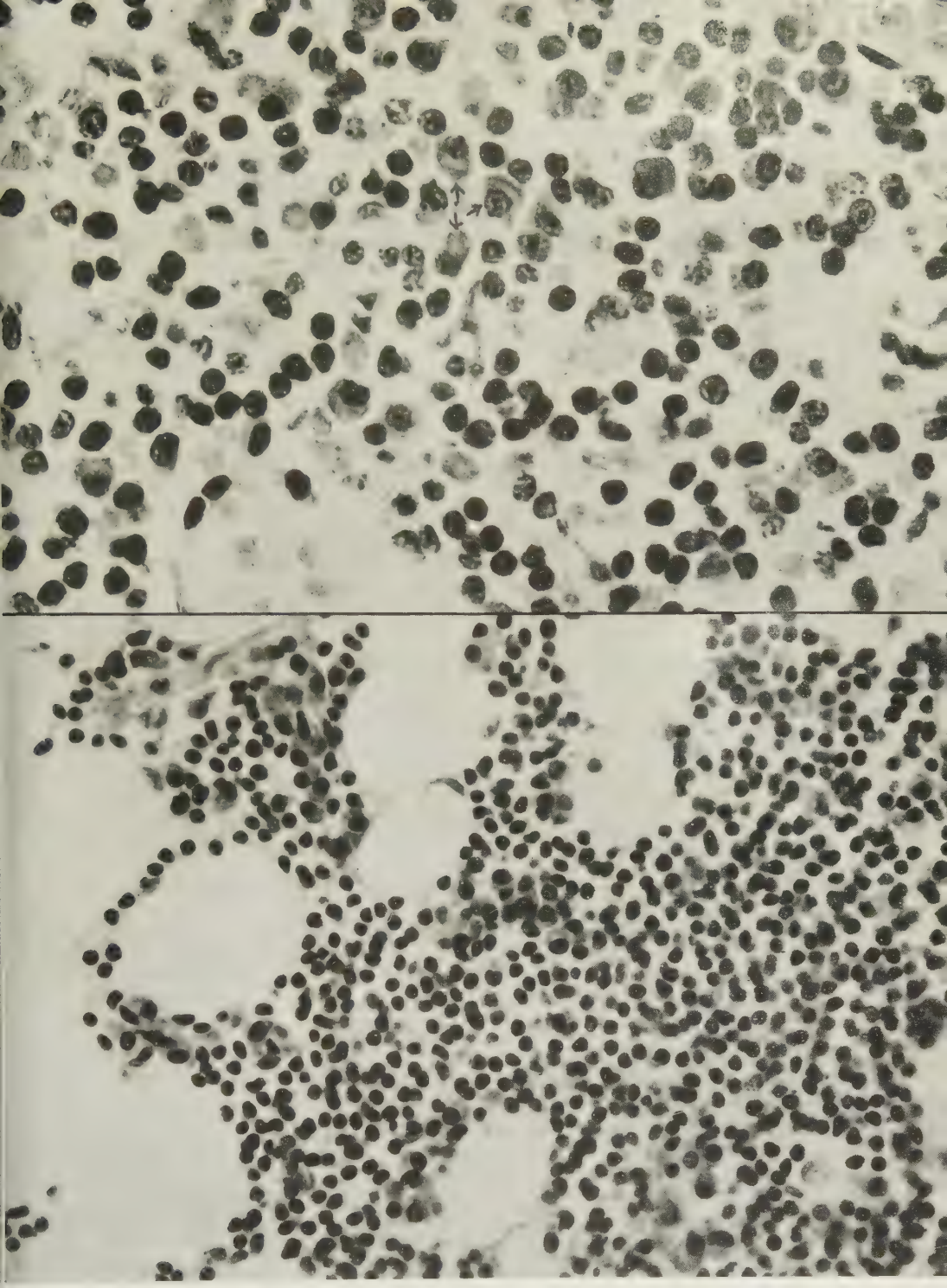
La présence de cellules réticulaires est notée 5 fois, chez 4 malades ; il s'agit de 2 réticulosarcomes et 2 plasmocytomes diffus dont nous reparlerons plus loin.

Dans 3 cas, sont notées des cellules blastiques non identifiées ; il s'agit une fois d'un réticulosarcome terminal d'une maladie de Waldenström (R.H.) diagnostiquée par la biopsie ganglionnaire et 2 fois de sarcomes que l'absence ou l'insuffisance des données cytologiques n'ont pas permis de classer (E.S. et M.S.)

La réticuline colorée 27 fois chez 20 malades est franchement positive 16 fois. Chez 12 malades, les moelles de nos malades présentent donc une densification du réseau de réticuline dans 60 % des cas alors que dans les autres hémopathies avec infiltration lymphoïde de la moelle, elle n'est densifiée que dans 40 % des cas, mais ce caractère n'est ni constant, ni spécifique (82 bis). Notons que Zollinger ne l'observe que une fois sur 6, et encore s'agit-il d'un réticulosarcome ; Duhamel, par contre en fait un signe constant de la maladie et l'oppose à la leucémie lymphoïde chronique, où, lui, ne retrouve jamais de densification vraie du réseau réticulinique. Cette accentuation de la trame permettrait selon Duhamel de ranger la maladie de Waldenström dans les sarcomes. La présence ou l'absence d'une densification du réseau de réticuline ne permet pas d'identifier des groupes particuliers.

La grande hypoplasie, voire l'aplasie de tissu myéloide normal est fréquente puisqu'elle s'observe chez 14 malades indépendemment de tout traitement aplasiant. Il existe une hypoplasie discrète ou nette dans 11 cas. Seuls 8 malades ont une richesse myéloïde normale, (dont L.C., la seule forme leucémique) qui coïncide avec une infiltration lymphoïde discrète.

La biopsie médullaire percutanée ne permet pas de préciser une éventuelle lyse du périoste ou de la corticale ; dans le seul cas où a été pratiquée une biopsie chirurgicale, on a noté la



N° 1. - BIOPSIES MEDULLAIRES

Comparaison de deux aspects différents :

I - Infiltrat polymorphe avec présence de nombreux plasmocytes (3 d'entre eux sont indiqués par des flèches). (J.K.)

II - Infiltrat monomorphe, fait de petits lymphocytes ; présence néanmoins de quelques plasmocytes (grossissement x 100) (R.F.)

présence d'amas de cellules pathologiques dans les parties molles (J.M.). Zollinger note dans un cas l'existence d'une érosion de la corticale et l'envahissement du périoste.

En conclusion, la moëlle de nos malades vue en histologie est constemment infiltrée de cellules lymphoïdes, soit massivement, soit en ilôts ; elle est très souvent pauvre en tissu myéloïde normal, et ce d'autant plus qu'elle est plus infiltrée ; elle présente très fréquemment une densification du réseau réticulinique. Le type de l'infiltration, jugé en histologie au fort grossissement et confronté aux données de la cytologie, est variable et nous avons retrouvé les 4 types de modifications décrits par Zollinger (191).

1°) Un aspect polymorphe (Photo n° 1)

Seules quelques cellules sont des plasmocytes ; il existe souvent quelques cellules réticulaires et les cellules lymphoïdes présentent un certain polymorphisme. Nous reviendrons en cytologie sur cet aspect polymorphe qui nous semble le plus fréquemment rencontré.

2°) Un aspect lymphocytaire monomorphe

Les petites cellules lymphoïdes prédominent de loin, et il n'existe que quelques rares plasmocytes ; c'est le cas, par exemple, de H.M. ; cet aspect est indiscernable d'une leucémie lymphoïde chronique (Photo n° 1)

3°) Une grande plasmocytose faite de plasmocytes typiques (G.B., R.D., L.R. auxquels nous rajouterons D.S. dont nous n'avons que la cytologie).

4°) Prédominance de cellules réticulaires ou blastiques de formes variées, à noyaux extraordinairement polymorphes, à côté de rares petites cellules lymphoïdes, de plasmocytes et de rares éléments à plusieurs noyaux ou à mitoses pathologiques (P.J., E.S.).

Zollinger postulait l'existence d'un 5ème type, fait d'une prolifération réticulaire pure, bien qu'il n'en ai jamais rencontré personnellement. Nous n'en avons pas rencontré non plus.

B. - Les ganglions

Le caractère pathologique des ganglions est beaucoup plus difficile à affirmer que celui de la moëlle. Ceci tient au fait qu'il s'agit d'organes lymphoïdes dans lesquels l'infiltration est beaucoup moins évidente. Aussi parle-t-on souvent dans les comptes rendus histologiques d'"Adénite non spécifique", d'Adénite chronique, etc...

Taille :

La taille des ganglions biopsiés est en général petite, ce qui recoupe les données cliniques et lymphographiques et explique la difficulté de ces biopsies. Une seule fois, le ganglion était gros comme une prune (P.J.), dans tous les autres cas il était le plus souvent gros comme un pois.

Architecture :

1°) L'architecture du ganglion peut être absolument normale (6 cas).

2°) Elle est plus souvent estompée (10 cas)

3°) Enfin le ganglion peut être totalement homogénéisé (9 cas)

Dans ces deux dernières éventualités, les centres clairs ont totalement disparu, (15 cas), ou ont considérablement diminué (5 cas) (Photo n° 2)

Infiltration péri ganglionnaire :

Il existe une infiltration dans la capsule, voire dans le tissu péri ganglionnaire, dans la plupart des cas : 18 cas.

Type de l'infiltration :

Il s'agit le plus souvent d'une infiltration lymphocytaire, associée parfois à des plasmocytes (8 cas), ceux-ci n'étant prédominants que 2 fois (J.B. et E.S.). Par contre, dans 3 cas, le ganglion était envahi par des cellules réticulaires (R.H., P.J., A.L.), et uniquement elles dans le cas A.L. ; elles coexistaient avec une infiltration lymphocytaire les 2 autres fois (Photo n° 3)

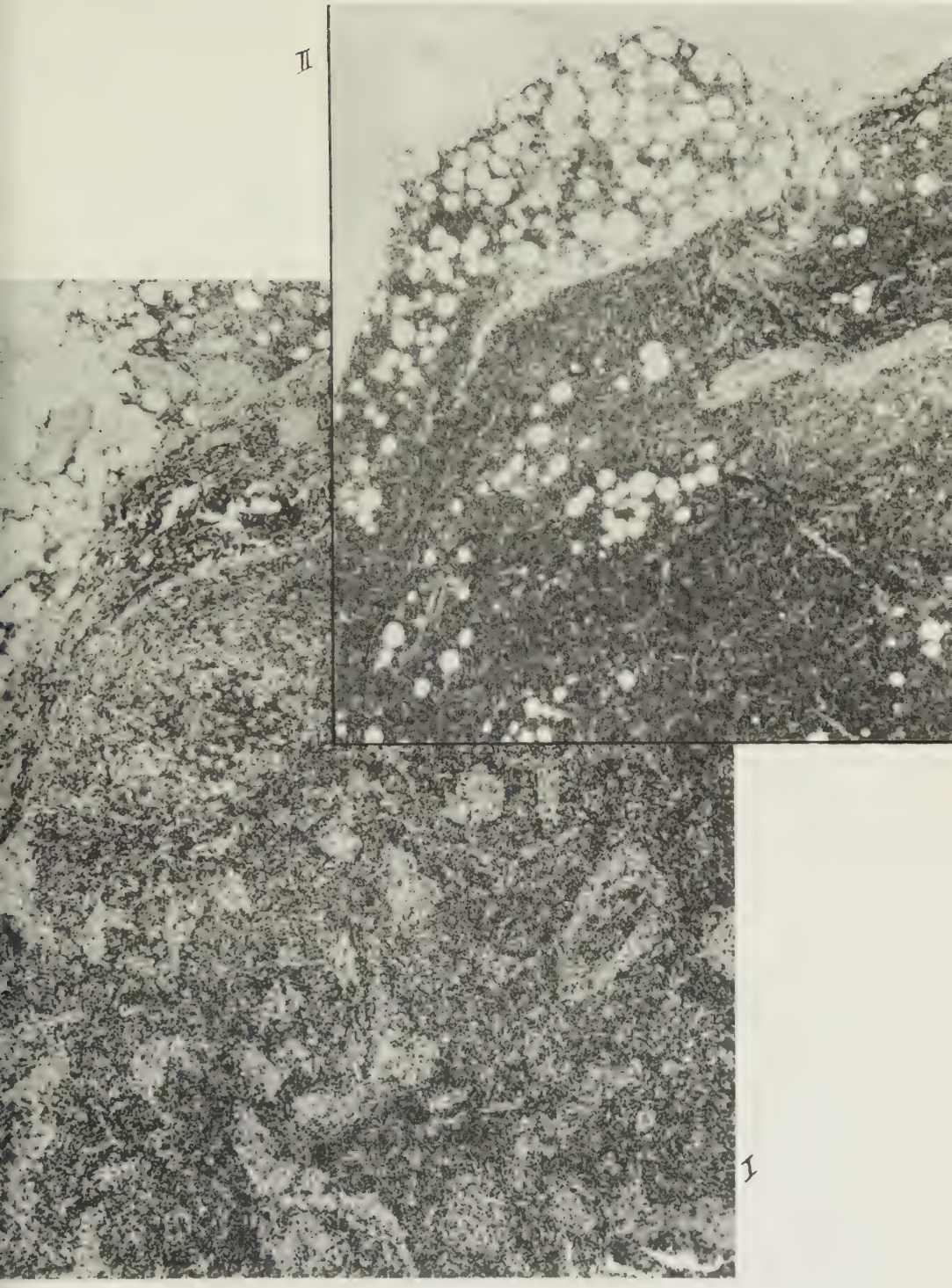
Enfin, nous avons noté dans 9 cas sur 26, la présence de dépôts hyalins, prenant en général le P.A.S, (Photo n° 4)

En conclusion, nous avons trouvé dans la grande majorité des cas, un effacement de l'architecture normale du ganglion, une disparition des centres clairs et une infiltration de la capsule et de la graisse proche. Ces modifications réalisent-elles toujours un aspect de lymphome malin comme le pense Zollinger ?

La constatation dans un nombre non négligeable de cas, de ganglions normaux, ou de modifications discrètes, doivent faire nuancer cette opinion.

L'existence d'une infiltration en partie réticulosarcomateuse, en partie presque purement lymphocytaire, comme dans notre cas R.H. et dans un cas de Zollinger, doit être soulignée.

Enfin la fréquence des masses hyalines est particulière à notre série.



N° 2. - COMPARAISON DE 2 ASPECTS GANGLIONNAIRES DIFFERENTS
(grossissement x 40)

I - L'architecture ganglionnaire n'est qu'estompée avec persistance de quelques centres clairs ; la capsule est envahie (J.D.)

II - Ganglion totalement homogéinisé, avec disparition des centres clairs ; capsule envahie et dépassée (R.R.)

C. - Le foie

Sur 21 ponctions biopsies hépatiques pratiquées, 15 montrent une infiltration lymphocytaire périportale d'importance variable, de même type que celle qui existe dans les leucémies lymphoïdes. Cette constatation correspond bien à la clinique puisque on note assez souvent une hypertrophie du foie, dont l'évolution est parallèle à celle de la maladie, augmentant au moment des poussées évolutives, et régressant sous traitement (cas M.T.). Nous n'avons pas trouvé d'autres modifications, en particulier l'aspect des cellules hépatiques est normal, contrairement à ce que d'autres auteurs ont observé.

Mais, nous avons noté dans 3 cas une stéatose qui 2 fois était très importante et coïncidait avec une grande cachexie (cas L.C. et J.K.). Enfin une fois la ponction biopsie a été faite au moment d'un ictère cholostatique, probablement par hépatite.

La recherche d'amylose par la coloration au violet de Paris, a toujours été négative (7 cas). Nous verrons plus loin que la seule amylose que nous ayons découverte l'a été lors d'une autopsie chez un malade qui avait eu 2 ans 1/2 auparavant 2 ponctions biopsies hépatiques qui ne montraient pas de dépôts anormaux.

Dans l'ensemble, nos conclusions recoupent celles de la littérature : grande fréquence d'une infiltration périportale généralement modérée, toujours lymphocytaire sauf dans un cas de plasmocytome (G.B.) où elle est faite de plasmoblastes ; les autres modifications sont contingentes et peuvent être considérées comme des coïncidences. Nous n'avons pas retrouvé les modifications des cellules hépatiques (Hypertrophie des noyaux, polymorphisme, absence de mitoses, augmentation des nucléoles) décrites par Wuketisch (190 b) et retrouvées après lui par Zollinger.

D. - La rate

La rate a été examinée chez 10 malades, soit au cours d'autopsie, soit à la suite d'une splénectomie (3 cas).

Une seule fois, il s'agissait d'une rate tumorale, homogéinisée par des lymphoblastes (cas L.C.). 4 fois, il existait une hyperplasie lymphocytaire, 1 fois une infiltration plasmocytaire ; dans tous les autres cas, la rate était normale histologiquement, même quand elle était très grosse (en particulier dans les grandes anémies hémolytiques).

Comme l'avait observé Zollinger, les modifications de la rate ne sont ni importantes, ni spécifiques. Il a observé que l'infiltration, faite de plasmocytes, de petites cellules lymphoïdes, et parfois d'éléments réticulaires, entoure le plus souvent de petites artères. Une prolifération tumorale comme celle de L.C. a été notée 1 fois par Zollinger dans un réticulosarcome,

1 fois par Wanner et Siebenmann (189) dans un plasmocytome et dans le cas de Fritze (83) qui rappelle par certains points notre observation.

E. - Les reins

Nous n'avons jamais fait de biopsie rénale percutanée, jusqu'à présent, pour diverses raisons.

1°) Nous avons longtemps hésité avant de faire des U.I.V. à ces malades, craignant des accidents analogues à ceux observés dans le myélome.

2°) Il s'agit souvent de malades âgés, chez lesquels la ponction biopsie rénale est plus périlleuse.

3°) Il existe souvent des troubles de l'hémostase.

4°) Le rein est parfois fonctionnellement limite.

Compte-tenu de ces contrindications, en s'aidant de la tomographie rénale dans les cas où une protéinurie très forte fait reculer devant l'U.I.V., nous pensons qu'elle a un intérêt certain, dans l'exploration de ces malades.

En effet, dans les 7 cas où un fragment du parenchyme rénal a été prélevé (6 autopsies, 1 biopsie chirurgicale), nous avons retrouvé les modifications déjà signalées par Zollinger :

1°) Infiltration interstitielle de cellules lymphoïdes ou de plasmocytes - qui serait facile à distinguer de l'infiltration lympho histio-plasmocytaire des néphrites interstitielles : elle est modérée dans 3 cas, siégeant autour des vaisseaux et infiltrant la graisse hilaire, voire périrénale. Dans 1 cas (H.M.) elle est tellement importante, que le tissu rénal a complètement disparu, par endroits et l'infiltration engaine l'uretère. Ces aspects peuvent se rencontrer dans une leucémie lymphoïde chronique. Par contre dans le cas G.B., l'infiltration forme des nodules tumoraux macroscopiquement visibles. Enfin, chez M.L., il existe une néphrite interstitielle très importante et il est difficile de faire la part de l'infiltration spécifique et de l'infiltration inflammatoire.

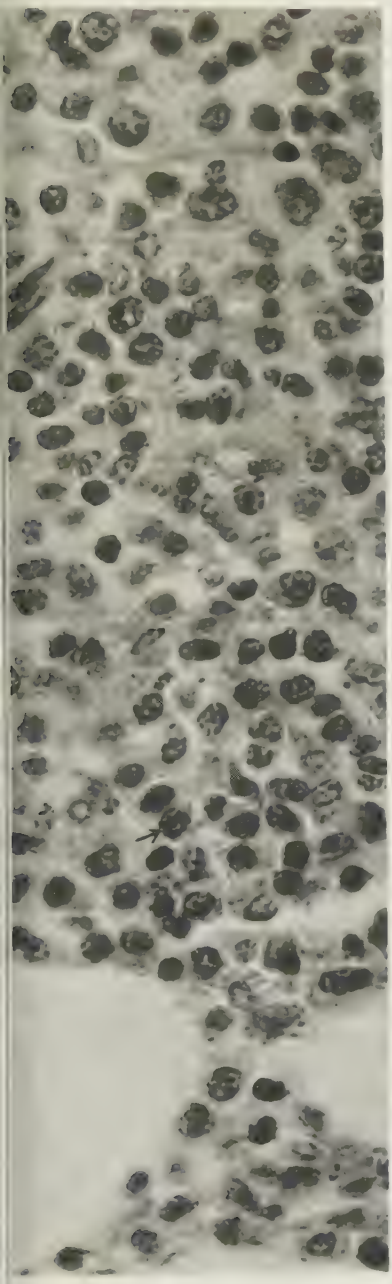
Zollinger observe des infiltrats spécifiques dans 4 cas, une néphrite interstitielle dans 4 cas, et dans son cas 8, qui est un réticulosarcome, des infiltrats tumoraux, par endroits plasmocytaires, par endroits réticulosarcomateux.

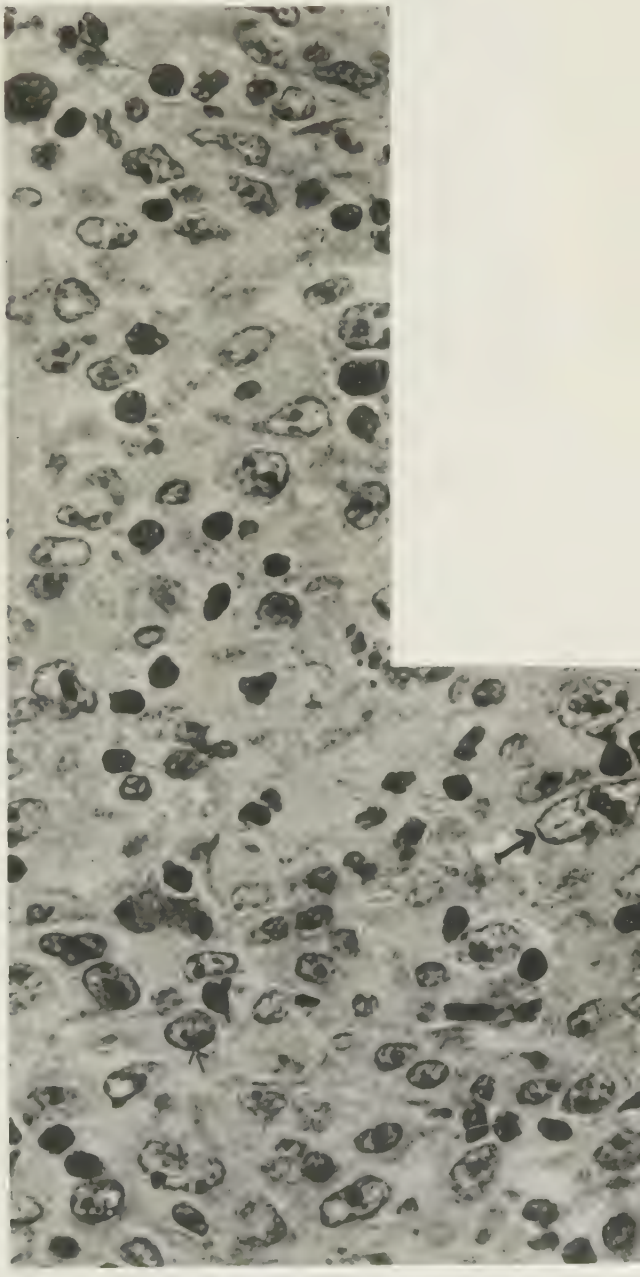
2°) Un épaississement de la membrane basale glomérulaire, que nous ne retrouvons que chez J.K., c'est à dire la seule fois où nous avons fait une coloration par le P.A.S. indispensable, selon Zollinger, pour bien voir cet épaississement qu'il retrouve dans tous les cas.

N° 3. - ASPECTS HISTOLOGIQUES DIFFERENTS AU SEIN D'UNE MEME ADENOPATHIE (R.H.)

I - Aspect lymphocytaire monomorphe.

II - Aspect de réticulo-sarcome ; certaines cellules ont une allure histiocytaire (cellule de droite indiquée par la grande flèche). D'autres sont typiquement réticulaires (cellule de gauche indiquée par la petite flèche).





3°) Un aspect tout à fait comparable à celui de la néphrohydrose du myélome, avec de gros cylindres compactes, éosinophiles, au niveau desquels l'épithélium tubulaire est très aplati, avec présence parfois de cellules à corps étrangers. Nous avons retrouvé de tels cylindres prenant le P.A.S. chez J.K.. Argani (7) a étudié l'histologie rénale d'un cas de Maladie de Waldenström mort d'anurie. Il a retrouvé les cylindres tubulaires P.A.S. +, avec quelques gouttelettes hyalines dans les cellules épithéliales tubulaires, mais il ne pense pas que ces modifications puissent expliquer à elles seules l'anurie, pas plus que la seule glomérulose. Par contre, il note l'importance de dépôts intra-vasculaires P.A.S. +, en aval desquels les capillaires sont collabés et de nombreux glomérules apparaissent exsangues. Le dépôt intravasculaire de paraprotéine, favorisé par la deshydratation, aurait bloqué la circulation capillaire d'un rein déjà lésé.

F. - Tube digestif

Il existe, au cours de la maladie de Waldenström, des lymphosarcomes digestifs typiques, comme chez S.F., où l'intervention a découvert une infiltration lymphocytaire et lymphoblastique massive de la muqueuse gastrique, avec présence d'ulcérations. Il est probable, que la tumeur gastrique pour laquelle D.H. a été opéré, avant la découverte de sa macroglobulinémie était du même type.

Quelques années plus tard, une autopsie a retrouvé au niveau du grêle des nodules lymphocytaires infiltrant la musculeuse et la sous muqueuse.

Bothier (26) rapporte dans sa thèse, la découverte d'un lymphome gastrique à l'intervention (obs. 12) et d'une infiltration ganglionnaire dédoublant le mésentère (obs. 1).

Beaucoup plus particulière est la découverte, à l'autopsie de L.C., d'un véritable semis de granulations "caséeuses" le long de l'insertion du grêle sur le mésentère et d'adénomégalies caséiformes de tout le mésentère. L'histologie a montré qu'il s'agissait d'énormes dilatations kystiques de tous les vaisseaux lymphatiques de la paroi intestinale, principalement au niveau de la muqueuse qui est atrophiée, mais n'a pas disparu. Infiltration massive du chorion par des lipophages. L'architecture normale des ganglions est remplacée par de vastes lacunes vasculaires, remplies d'une substance éosinophile, P.A.S. faiblement positif, au sein de laquelle on voit des lipophages plus ou moins conglomérés. Nous avons retrouvé une description semblable dans 3 cas de la littérature. Cabrera (41) note en plus une infiltration des ganglions par des plasmocytes, des cellules lymphoplasmocytaires et des histiocytes spumeux. Le canal thoracique disséqué sur toute sa longueur est normal, avec une lumière vide. Il a mis en évidence, par des colorations au bleu de Nil, des particules de graisse dans

les chylifères. Enfin, les villosités du grêle sont émoussées, infiltrées de macrophage. Olmer (135), dans une forme leucémique de Maladie de Waldenström, trouve à l'autopsie, dans les ganglions mésentériques, un aspect identique qu'il décrit comme des thromboses plasmatiques. Debray (62) fait la même constatation macroscopique à l'autopsie d'un de ses malades.

G. - Le système nerveux

Nous n'avons que 3 vérifications anatomiques du cerveau. Chez P. J., existait au niveau de la dure mère une discrète infiltration lymphocytaire périvasculaire. L. D., qui présentait cliniquement une multi-névrite et dont l'autopsie a été très complète, avait une infiltration lymphoplasmocytaire essentiellement radiculomédullaire, mais aussi bulbaire, protubérantielle et pédonculaire. Infiltrats à topographie péri vasculaire. Peu de modifications des cellules ganglionnaires, mais signes de radiculite chronique avec atrophie de quelques ramuseules tant des racines que des nerfs crâniens. Nous reviendrons ultérieurement sur la signification à attacher à ces constatations.

H. - Le poumon

P. J. avait une infiltration nodulaire réticulosarcomateuse suivant les cloisons inter-alvéolaires et infiltrant les axes broncho vasculaires. Chez H. M., infiltration lymphocytaire.

I. - Nous avons noté des infiltrats lymphocytaires pratiquement au niveau de tous les organes prélevés. Surrénales, hypophyse, pancréas, etc... Cette infiltration est en général discrète et ubiquitaire.

- Dépôts d'Hémosidérose

Ils sont particulièrement importants chez 15 malades ; ils siègent au niveau du foie, de la rate ou de la moelle. Il nous semble comme à Zollinger, que la fréquence de ces dépôts, en dehors des cas où les malades ont reçu de nombreuses transfusions, plaide en faveur d'une hémolyse plus fréquente que ne semble l'indiquer les tests classiques (nous n'avons fait que 10 fois des épreuves isotopiques).

- Recherche d'un cancer

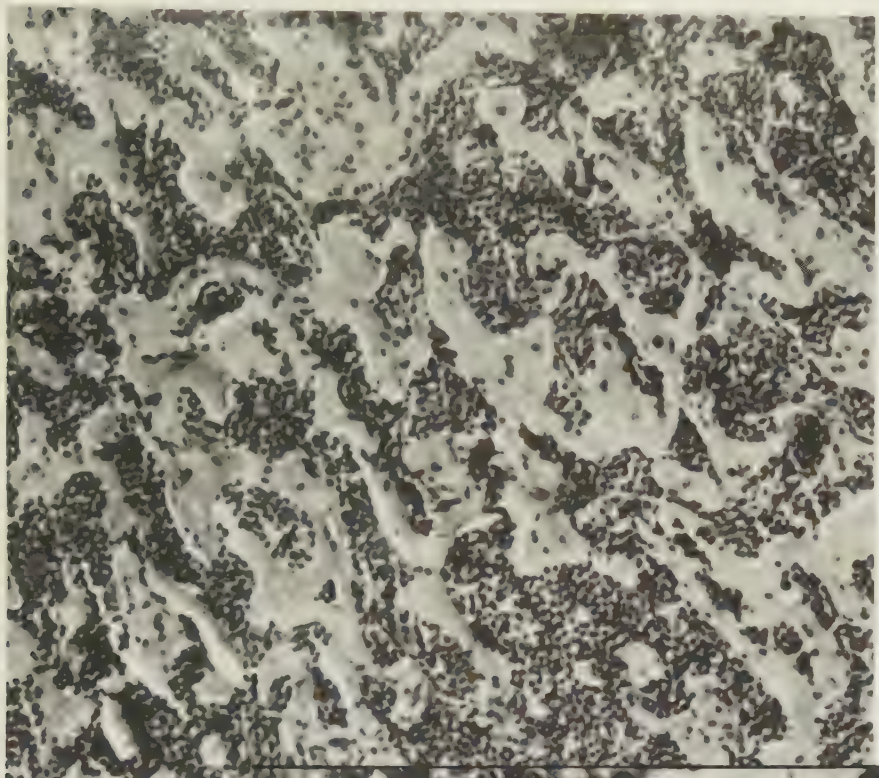
Aucune des 9 autopsies que nous avons pratiquées n'a révélé de cancer, mais certaines d'entre elles étaient incomplètes. Signalons cependant la découverte de quelques végétations épithéliomateuses dans un kyste du rein enlevé chirurgicalement (F. C.)

N° 4. - BIOPSIE GANGLIONNAIRE (R.M.)

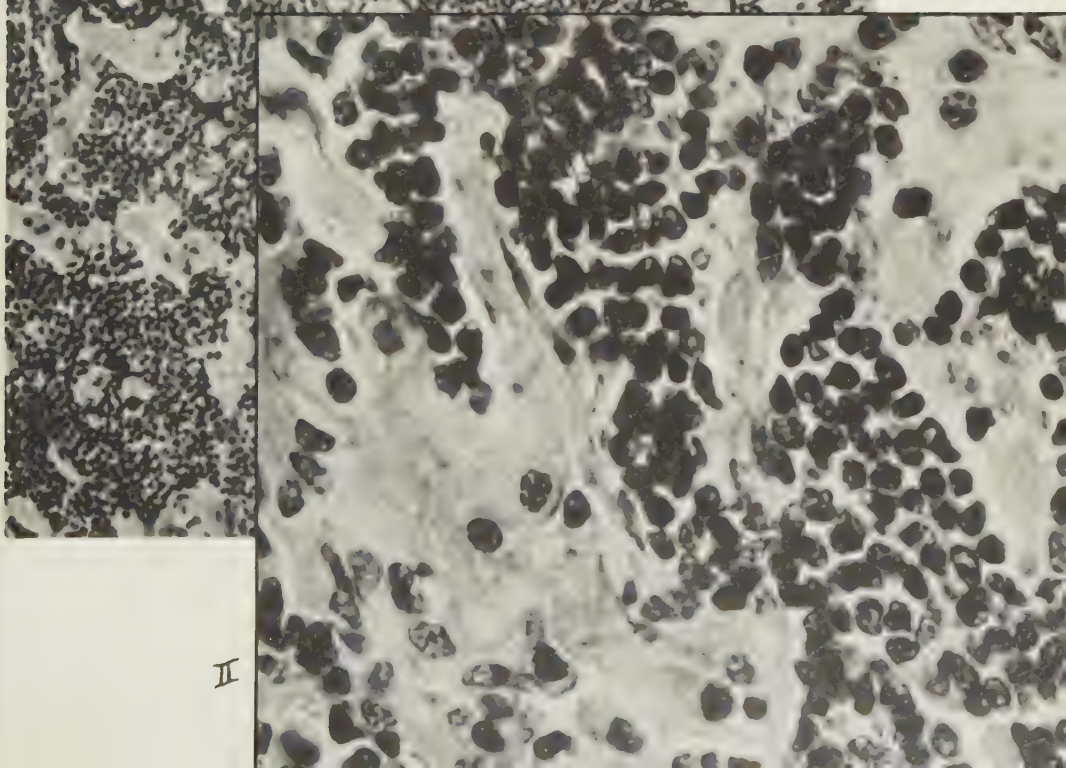
Masses hyalines au sein d'un ganglion

I - Grossissement (x 100)

II - Grossissement (x 250) - on distingue, au sein de la substance hyaline, des plasmocytes typiques -



I



II

- Recherche d'une Amylose

Celle-ci a été faite systématiquement par Biopsie rectale dans 12 cas, sans aucun résultat positif. Dans le cas de L.D., on a découvert à l'autopsie une amylose massive, hépatique, splénique, rénale et pancréatique plus discrète.
rencontrées 9 fois dans des ganglions sont-elles aussi faites d'une substance para amylotique ?

II. - CYTOLOGIE (1)

Nous sommes obligés de dissocier l'aspect cytologique de la maladie, de l'aspect histologique, pour des raisons de méthodologie évidente. Mais dans la mesure du possible, nous avons confronté les deux méthodes, en particulier dans les cas difficiles, et sauf deux exceptions, nous n'avons pas trouvé de discordance.

D'une façon générale, les documents cytologiques qui ont été examinés, sont ceux recueillis lors de la première observation du malade.

A. - La moëlle

1. - L'infiltration lymphoïde

a. - Son degré

Nous avons confronté l'intensité de cette infiltration à la richesse de la moëlle, de façon à avoir une idée plus fidèle de la densité de l'infiltration lymphocytaire.

Très peu de cas montrent une infiltration massive, avec plus de 80 % de lymphocytes dans un étalement riche.

Parfois existe une infiltration partielle (inférieure à 40 %) au sein d'une moëlle de densité cellulaire élevée.

Dans la moitié des cas, c'est dans une moëlle de richesse modérée, qu'existe un infiltrat lymphoïde, soit de façon nette entre 40 et 80 %, soit partiellement au-dessous de 40 %.

---

(1) Tout le matériel cytologique a été recueilli dans le laboratoire de cytologie du Pr Jean Bernard (Pr Agr. Lortholary).
Le Dr G. Flandrin a revu les frottis de 31 de nos malades. Il nous a conseillé dans la rédaction de ce chapitre.

	Richesse cellulaire			
% Lymphocytes	riche	modérément riche	assez pauvre	pauvre
+ de 80 %	3	2		2
de 40 à 80 %	1	9	2	2
- de 40 %	5	4		1

Richesse cellulaire globale et % lymphocytaire

Enfin, quand les étalements sont pauvres ou très pauvres, le pourcentage lymphocytaire est le plus souvent élevé, mais la densité lymphocytaire absolue reste faible.

Ainsi, quand il existe un infiltrat lymphoïde, il est plus souvent partiel que massif, et plus souvent dans une moëlle peu dense, voire très clairsemée, que dense.

Quatre fois cependant la moëlle était normale du point de vue lymphocytaire, malgré plusieurs ponctions médullaires, avec néanmoins présence d'ilôts lymphoïdes sur la biopsie médullaire.

b. - Les caractères morphologiques de l'infiltrat lymphoïde

Dans la majorité des cas existe un certain polymorphisme de l'infiltration lymphoïde sur un même étalement. Cette impression de polymorphisme peut tenir soit à l'existence de cellules d'autres lignées mêlées aux lymphocytes, soit à des différences réelles entre les diverses cellules lymphoïdes et c'est le seul aspect que nous appellerons lymphocytose polymorphe. Il existe en effet conjointement sur une même lame, en proportion variable, lymphocytes, prolymphocytes, lymphoblastes. D'autre part, la différence du cytoplasme d'une cellule à l'autre est fréquente, et renforce l'impression d'hétérogénéité des cellules : diverses cellules de maturation nucléaire identique ont un cytoplasme de taille très différente : certains sont étendus, d'autres au contraire sont étroits, prenant souvent un aspect "fragile", "déchiré", avec fréquemment des débris cytoplasmiques venant accentuer cette impression. En dehors de cette relative variété de forme, les lymphocytes ont le plus souvent un aspect semblable à ceux des leucémies lymphoïdes chroniques. Cependant on peut noter leur cytoplasme fréquemment basophile ; parfois il s'agit de lymphocytes à cytoplasme plus étendu, du type grands lymphocytes.

Le noyau n'est que très rarement nucléolé. Dans de rares cas, existe une vacuole nucléaire telle qu'on en voit dans certains plasmocytes.

Cette lymphocytose polymorphe a été constatée dans plus de la moitié des cas, tandis qu'elle est plus banale et monomorphe dans 1/5 des cas. Enfin, chez les autres malades, l'infiltrat lymphoïde était mêlé à ces cellules non lymphoïdes, comme nous allons le voir.

2. - La plasmocytose médullaire

Elle est présente, à côté de l'infiltration lymphoïde, dans la moitié des cas, le plus souvent à des taux modérés, entre 2 à 5 %, 2 fois aux alentours de 10 % (entre 5 et 15 %) et 3 fois les plasmocytes représentent l'image cytologique la plus notable de la moëlle (aux alentours de 40 à 50 %) dans des moëlles modérément riches, l'aspect étant celui d'un plasmocytome, bien qu'il coexiste dans ces cas une infiltration lymphocytaire importante.

% des plasmocytes	Nbre de cas
15 à 50 %	3
5 à 15 %	2
2 à 5 %	10
absent ou - de 1 %	16

% plasmocytaire médullaire

3. - D'autres éléments étrangers à une moëlle normale peuvent s'observer.

- Dans plusieurs cas, existent, mêlées à l'infiltration lymphoïde, un certain nombre de cellules histiocytaires ou hémoblastiques indifférenciées.

- Dans d'autres cas existent dans la moëlle des cellules réticulaires nettement plus anormales, de grande taille, avec nucléoles nets (2 réticulo-sarcomes certains et un réticulo-sarcome probable) et 2 cas avec des cellules réticulaires non dystrophiques de pourcentage jamais très important.

Toutes ces cellules, histiocytes, hémoblastes, cellules réticulaires, ont la particularité commune d'avoir le plus souvent un cytoplasme assez fortement basophile.

4. - Les mastocytes

Ils sont reconnus au faible grossissement dans 1 cas sur deux, mais leur nombre ne parait jamais très important.

5. - L'Eosinophilie

Une éosinophilie marquée, aux alentours de 10 % a été notée 3 fois, dont 2 fois dans des cas de moëlle sans infiltrats lymphoïdes

On retrouve donc sur le plan cytologique les aspects déjà décrits à propos de l'histologie médullaire :

1°) L'aspect polymorphe, l'impression de polymorphisme venant surtout de variations cytoplasmiques pour des noyaux d'apparence identique. C'est dire que la cytologie est plus fidèle que l'histologie pour rendre compte de cet aspect. Par contre, les deux méthodes permettent de constater, au sein de l'infiltrat lymphoïde, la présence de plasmocytes et de quelques cellules réticulaires ou histiocytaires.

2°) Une infiltration lymphocytaire monomorphe est beaucoup plus rare, et elle s'associe presque toujours à un élément un peu atypique, comme une mastocytose ou une plasmocytose, ou même à quelques cellules histiocytaires ou réticulaires.

3°) Une plasmocytose importante, sur laquelle les cytologistes les plus avertis posent le diagnostic de myélome. Cependant, dans notre expérience, cette plasmocytose s'associe en règle à une lymphocytose.

4°) Un aspect de réticulo-sarcome, particulier par le petit nombre des cellules réticulaires dysmorphiques au sein d'un infiltrat lymphocytaire.

Quand on compare les moëlles d'un groupe de malades atteints de macroglobulinémie de Waldenström à celle d'un groupe de malades atteints de leucémie lymphoïde chronique, on note une nette différence qui porte sur l'importance de l'infiltration lymphoïde (plus souvent massive dans les leucémies lymphoïdes chroniques que dans les Waldenström), sur la plasmocytose (qui ne s'observe jamais dans les leucémies lymphoïdes), sur l'aspect polymorphe des moëlles de malades atteints de macroglobulinémie. Tous ces éléments constituent autant d'arguments d'orientation en face d'une lame, mais ne permettent de trancher avec certitude. En effet, on sait que les leucémies lymphoïdes chroniques constituent un groupe hétérogène, et que l'infiltration lymphoïde observée n'est pas toujours absolument monomorphe. Nixon (132) note dans les moëlles de 15 leucémies lymphoïdes chroniques ou lymphosarcomes à petit lymphocyte, une mastocytose modérée ou

marquée identique à celle qu'il a observée dans 2 moëlles de Waldenström. La mastocytose n'aurait donc pas, d'après cet auteur, la valeur diagnostique que lui ont accordée Tischendorf, Undritz et Zollinger. Nixon est par ailleurs le premier à signaler un cas d'urticaire pigmentaire vérifiée histologiquement dans une maladie de Waldenström.

L'aspect polymorphe rencontré dans la maladie de Waldenström n'est nullement pathognomonique ; Rohr, qui le premier l'a décrit (153), a intégré son étude dans celle des réticuloses réactives de la moëlle (154) qui comportent des états extrêmement variés, comme les moëlles d'agranulocytose au moment de la régénération, les moëlles d'hépatites virales, de mononucléose infectieuse, de coqueluche, etc... Certaines aplasies même peuvent donner le change, et Undritz (177 bis) insiste sur la ressemblance entre ce qu'il appelle les panmyélopathies et les moëlles de maladie de Waldenström.

C'est la connaissance de tels faits qui nous rend particulièrement circonspects dans l'interprétation de notre cas R.D. pour lequel nous gardons l'arrière pensée qu'il ait pu s'agir d'une aplasie infectieuse ou toxique.

Il n'a pas été question dans ce chapitre, de la cellule de Rohr, car son authenticité nous parait discutable.
La majorité des auteurs insiste sur l'existence de cellules dites intermédiaires entre le lymphocyte et le plasmocyte, et voudrait que ces cellules soient aussi caractéristiques de la maladie que le palsmocyte l'est du myélome. Nous avons préféré insister sur le polymorphisme de l'infiltration qui rend mieux compte à notre avis de l'aspect de la lame et supprime certaines ambiguités. Rohr, au delà de ces discussions morphologiques, faisait des cellules qu'il a décrites des petites cellules réticulaires. De l'opinion même de Kappeler, elles sont peu différenciables de lymphocytes normaux, et il semble exister peu d'arguments morphologiques pour affirmer leur existence.

B. - Frottis ganglionnaires

Ils sont parfois monomorphes, faits de petits lymphocytes, plus rarement de grands lymphocytes, avec une fois des lymphocytes un peu particuliers du fait de l'existence de vacuoles intra nucléaires dans de nombreux éléments (R.M.). Ils sont aussi souvent polymorphes avec une population majoritaire d'éléments lymphocytaires murs, mais à côté de laquelle on trouve des éléments plus jeunes, lymphoblastes, cellules lymphoïdes à cytoplasme basophile plus ou moins étendu difficiles à classer, assez fréquemment des cellules de type histiocytaire et quelques cellules réticulaires basophiles banales. Parmi eux un ganglion (J.B.) est fortement infiltré de cellules d'aspect assez immatures, à noyau "monocytoïde". Enfin, chez A.L. et R.H., présence de

cellules réticulaires dystrophiques de taille importante, avec un grand noyau, des nucléoles nets, cellules identiques à celles d'un Réticulosarcome. Mais il faut noter que dans l'un et l'autre cas, l'infiltration est partielle, contrairement à ce que l'on voit d'habitude dans les réticulosarcomes.

La plasmocytose est absente seulement dans 1/3 des cas et si elle est souvent minime, dans 4 cas elle est très nette.

Une mastocytose est presque constante. Cet aspect est nettement plus polymorphe que celui observé dans la leucémie lymphoïde chronique.

Type de l'infiltration lymphoïde ganglionnaire		
Lymphocytose monomorphe	Lymphocytose polymorphe	id. + C. Réticulaires ++
7	7	2

Plasmocytose ganglionnaire			
5 à 10 %	2 à 5 %	rares	absents
2	2	7	5

C.- Etude cytologique de la rate

Sur les 9 splénogrammes revus, il existait 4 fois une discrète métaplasie myéloïde. Dans tous les cas la lymphocytose était polymorphe, avec des lymphocytes de taille et d'âge variable ; prédominance des éléments murs et fréquence d'éléments lymphocytaires à cytoplasme assez étendu. Chez A.L. et R.H., présence de cellules réticulaires assez dystrophiques, mais moins nettement que dans les ganglions.

La plasmocytose est particulièrement fréquente et souvent à des taux très importants : une fois entre 5 et 10 %, 2 fois

entre 10 et 20 % et 2 fois entre 20 et 30 %. La plasmocytose n'est absente qu'une seule fois. Mastocytose dans 3 cas.

Les splénogrammes de leucémies lymphoïdes chroniques montrent une lymphocytose homogène et on n'a jamais observé de plasmocytose ou de mastocytose.

D. - Comparaison des aspects cytologiques médullaires et ganglionnaires dans 14 cas.

11 fois le type monomorphe ou polymorphe de l'infiltration lymphocytaire est le même dans les deux centres pour un même malade, dans 2 cas seulement le ganglion étant différent, plus monomorphe une fois, plus polymorphe une autre fois. La plasmocytose est le plus souvent comparable.

La comparaison des ganglions, de la moëlle et de la rate montre que la plasmocytose splénique est 5 fois nettement plus marquée que dans les autres organes.

L'étude des ganglions et de la rate de nos malades apporte donc moins de renseignements que celle de la moëlle. Elle confirme le polymorphisme de l'infiltration en particulier par opposition à la leucémie lymphoïde chronique, la fréquence de la plasmocytose, qui peut être très importante dans la rate, et dans les 2 cas où on les avait retrouvés dans la moëlle, la présence dans la rate et les ganglions de cellules réticulaires dystrophiques, permettent de parler de réticulo-sarcomatose, mais sans infiltration massive.

° ° °

Cytochimie

Nous avons fait très peu d'études cytochimiques et elles ne comportaient que la seule coloration par le P.A.S. Dans le cas de R.M. qui était particulièrement riche en lymphocytes présentant des vacuoles intra nucléaires, certaines de ces enclaves étaient P.A.S. Ces vacuoles intra nucléaires ont été décrits par Dutcher et Fahey (69) après Schamaun et Lehlbach et Brittin (36) a insisté ultérieurement sur la fréquence de cette constatation dans les macroglobulinémies de Waldenström (6 cas sur 20), sur la signification qu'on peut éventuellement leur attribuer d'une secrétion de la globuline anormale dans le noyau, sur l'inconstance de leur caractère P.A.S.+, et sur leur absence de spécificité. Ils les ont en effet retrouvés dans 6 myélomes multiples, et dans une plasmocytose réactionnelle. Dans ces cas les inclusions ne prenaient pas le P.A.S., sauf dans les 3 cas de IgA myélomes.

° ° °

Microscopie électronique (1) : Immuno fluorescence, (2), lieu de sécrétion de la macroglobuline.

Des éléments médullaires, ganglionnaires ou spléniques ont été étudiés au microscope électronique chez plus de 10 malades. Dans tous les cas, la coexistence de lymphocytes typiques et de plasmocytes avec un ergastoplasme tantôt aplati, tantôt dilaté n'a pas permis de tirer des conclusions concernant la nature de la cellule ou des cellules secrétrices de macroglobuline. Il existait dans au moins 2 cas une vacuole intra-nucléaire, correspondant très vraisemblablement à celles qui sont visibles en microscopie optique.

Nous croyons intéressant de signaler une étude en immuno fluorescence directe avec un immun sérum anti IgM spécifique, qui a permis de mettre en évidence dans la moëlle de L. R., un de nos 3 plasmocytomes, une fluorescence cytoplasmique dans des plasmocytes typiques, à vrai dire en faible proportion, mais certainement plus que dans une moëlle normale.

Ces études dont l'intérêt fondamental est de déterminer le lieu de production de la globuline pathologique, sont rendues très difficiles par un certain nombre de facteurs, les uns inhérents à la méthode employée, les autres dus aux particularités de la morphologie cellulaire dans la macroglobulinémie de Waldenström. La microscopie électronique, par définition ne permet d'étudier qu' un très petit nombre de cellules prises au hasard, et est absolument inadaptée à l'étude d'une population polymorphe. L'interprétation des résultats de l'immunofluorescence doit tenir compte d'aléas techniques, comme la capacité de la cellule considérée à se laisser pénétrer par l'immun serum et surtout l'immunofluorescence n'a de valeur que lorsque elle est étayée par une autre technique, cytologie classique, microscopie électronique, permettant d'identifier avec précision la ou les cellules fluorescentes. Les conditions techniques ne sont pas encore réalisées pour la deuxième de ces solutions, et on en est donc réduit à la première.

Ces difficultés sont encore plus aiguës dans la macroglobulinémie de Waldenström, ou comme nous l'avons déjà souligné, on a à faire à une population cellulaire à la fois polymorphe et étroitement apparentée.

Il n'est pas contestable que la macroglobuline soit produite dans la moëlle et les ganglions. Abrams et Cohen (1) en 1949, dans un cas de cryo-macroglobuline, ont extrait la globuline pathologique d'un ganglion lymphosarcomateux. Cette même expérience a été refaite par Riva.

---

(1) Mr le Pr M. Bessis, Mr le Pr Ag. Binet ont pratiqué les études en microscopie électronique.

(2) Mme A. Cannat a fait les études en immuno-fluorescence.

Puis Zucker Franklin (193), en faisant incuber des fragments de ganglions avec un mélange d'amino acides dont de la Lysine marquée ont prouvé que le ganglion produisait la macroglobuline. On a d'ailleurs mis en évidence la production de 19 S dans des ganglions normaux. Récemment Van Furth (85), a montré que la moëlle de sujets atteints de macroglobulinémie de Waldenström, comme celle des myélomes produit in vitro une protéine pathologique identique immuno électrophorétiquement à la globuline sérique, cependant que dans la moitié des cas la production d'au moins une des immunoglobulines normales est diminuée de façon marquée.

La nature de la cellule secrétrice reste toujours un sujet de controverse. Bessis (21, 22) étudiant 9 cas de Macroglobulinémie de Waldenström, a noté dans 4 cas que la cellule prédominante était une cellule de la lignée lymphocytaire avec un appareil de Golgi et des sacs ergastoplasmiques très peu développés, le plus souvent absent. Cette constatation amenait l'auteur à envisager la secrétion d'une globuline par une cellule dépourvue d'ergastoplasme, soit par clasmastose, soit par lyse totale de la cellule (20).

Brecher (35), par contre, trouvait un résultat inverse, puisque dans 3 cas de macroglobulinémie, la cellule prédominante au microscope électronique était des plasmocytes avec un réticulum endoplasmique abondant.

Les premiers essais d'immunofluorescence par Curtain, en 1959 (58), ont mis en évidence dans 2 cas, à vrai dire un peu particuliers de macro globulinémie (1 cas avec syndrome de Mickulicz, et un cas de plasmocytome avec de nombreuses lacunes osseuses) une fluorescence du cytoplasme de cellules plasmocytaires. Zucker Franklin (193), étudiant les ganglions, la moëlle et le sang de 3 malades, trouve une fluorescence des moyens et grands lymphocytes. Ultérieurement, Solomon et Fahey (175), étudiant les ganglions de la moëlle de 8 malades trouve une fluorescence typique des plasmocytes, des moyens et des grands lymphocytes et des cellules dites lymphoplasmocytaires, bien qu'elle soit plus marquée dans ces dernières cellules que dans les plasmocytes. Dans 2 cas, il y a une fluorescence du noyau. Van Furth, dans 9 cas trouve le même résultat. Pour l'instant, aucun auteur n'a mis en évidence une fluorescence dans les petits lymphocytes qui paraissent donc incapables de secréter. Reste le problème des cellules réticulaires ; elles possèdent un réticulum (19) et Argani (8) a observé un cas de macroglobulinémie de Waldenström, dans lequel les cellules réticu-

laires de la moëlle, ainsi que les cellules "lymphocytoïdes" contenaient des structures cristallines déjà visibles au microscope optique, et mieux précisées en électronique, toutes ces cellules contenant un réticulum. On peut considérer provisoirement que la macroglobuline prend son origine dans la constellation cellulaire de la série réticulo-lympho-plasmocytaire ; suivant les cas un type cellulaire prédomine et chez le même malade, la cellule prédominante peut varier. Les recherches actuelles sur la transformation des lymphocytes in vitro, des observations dynamiques et non plus statiques des populations cellulaires et de leurs transformations dans le temps permettront probablement d'éclaircir ce problème.

N° 5. - G.B. Crâne typique de plasmocytome diffus avec géodes multiples.

CHAPITRE V

ETUDE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

I. - SIGNES DE DECOUVERTE

Rien n'est plus difficile que d'essayer de schématiser le début d'une affection à évolution très lente et dont la symptomatologie est extrêmement variable et très peu caractéristique. Quand on fixe une date à ce début, on risque 2 types d'erreurs opposées.

Des erreurs par défaut quand on néglige des signes plus vagues existant depuis plusieurs années, comme une asthénie inexpliquée, des infections d'allure banale, des signes cutanés, voire une histoire pathologique non élucidée, et qui se révèle après enquête être directement en rapport avec la maladie, comme le lymphome vulvaire de R.M., biopsié et traité 8 ans avant la découverte de la macroglobuline.

Des erreurs par excès, quand on retient des signes banaux, sans esprit critique : une seule vitesse de sédimentation accélérée, ne suffira pas, en règle, pour affirmer qu'il existait déjà une protéine anormale. Sur quelques épistaxis, il est également difficile d'étayer un diagnostic certain. Cette enquête rétrospective doit donc être très rigoureuse.

La découverte de la macroglobuline peut se faire dans les conditions suivantes :

1°) C'est une surprise :

- soit d'examen systématique, comme chez A.S., où la pratique à l'usine d'un examen de la vitesse de sédimentation, à titre de dépistage chez tous les ouvriers atteignant la cinquantaine, fait découvrir la maladie,

- soit lors d'une hospitalisation pour une autre affection. Une accélération de la vitesse de sédimentation, un pic à l'électrophorèse, attirent l'attention sur la possibilité d'une maladie protéique, et c'est ainsi qu'une macroglobulinémie est détectée, en milieu dermatologique (M.S.), en milieu psychiatrique (A.D.), en chirurgie (F.P.), à Berck (S.F.).

Dans ces deux circonstances, rien n'évoque la maladie

hématologique et les rapports éventuels entre la maladie prétexte à la découverte(Tri-symptome de Gougerot, démence sénile, tuberculose extra-articulaire, fracture de la rotule) et la macroglobuline, sont loin d'être évidents.

2°) A l'occasion des bilans d'une maladie hématologique, l'électrophorèse systématique, va montrer un pic chez des malades très divers, et là encore, on ne s'attendait pas sur la clinique, à cette découverte.

- C'est par exemple le cas de certaines anémies hémolytiques (4 cas), ou d'affections hématologiques, parfaitement typiques, comme un myélome avec signes osseux (G. B.) ou un réticulo-sarcome (P. J.).

On conçoit que la pratique de plus en plus fréquente de l'électrophorèse sur papier, et de l'immuno-électrophorèse, va élargir encore ce champ d'éventualités et contribuer à accentuer le polymorphisme réel ou apparent de l'affection.

3°) Les signes qui évoquent classiquement la maladie de Waldenström sont assez exceptionnels, tels un purpura, des hémorragies muqueuses récidivantes, comme chez M. P., des troubles de la vue comme pour C. A.

4°) Signalons des débuts trompeurs : douleurs osseuses dans des formes histologiquement particulières, crise de goutte chez un malade, épisodes phlébitiques dans 3 cas.

5°) Enfin, dans la grande majorité des cas, le début est marqué par des signes totalement non spécifiques, comme une asthénie, un amaigrissement, une pâleur, tous signes, en partie au moins en rapport avec l'anémie.

Le début ne permet en général en rien de préjuger de l'allure ultérieure de la maladie. Il n'est presque jamais fébrile, et l'existence d'une élévation thermique doit faire rechercher une complication infectieuse. C'est ainsi que chez 2 malades, a été découverte une tuberculose évolutive.

II. - SYMPTOMATOLOGIE D'INFILTRATION

Certains signes cliniques sont incontestablement dûs à une infiltration spécifique, le plus souvent lymphocytaire.

D'autres sont de pathogénie plus discutable, comme la splénomégalie qui est parfois à mettre uniquement sur le compte de l'hémolyse, comme les signes osseux, dont nous verrons les difficultés d'interprétation en particulier chez les sujets âgés, et chez les malades sous cortancyl, enfin les signes neurologiques

que nous discuterons à part.

1. - Les Adénopathies

La maladie de Waldenström ne donne pas souvent de grandes polyadénopathies. Nous avons 11 cas de poly adénopathies superficielles, soit 1/4 de nos malades, comprenant 3 des 4 réticulosarcomes, et aucun des plasmocytomes. A l'opposé, dans un groupe de 103 infiltrations lymphoïdes médullaires diverses, Flandrin (82 bis) a trouvé 72 % de polyadénopathies. Dans 4 de ces cas, une lymphographie a été faite et elle a révélé des adénopathies profondes.

Dans 13 cas, nous avons trouvé des adénopathies locales ou locorégionales en règle peu volumineuses. Découvertes par un examen systématique particulièrement orienté, elles ne constituent jamais un signe révélateur ; le chirurgien a généralement le plus grand mal à les trouver et les ganglions biopsiés sont toujours petits. Dans 18 cas, aucune adénopathie n'était palpable ; chez 8 de ces malades, une lymphographie a été pratiquée, elle n'a montré des adénopathies profondes que dans 2 cas.

Riva dans sa statistique de 21 cas, trouve 50 % d'adénopathies palpables, avec la même prédominance de formes localisées.

2. - La Splénomégalie

Nous retrouvons souvent une splénomégalie ; elle manque seulement dans 11 cas, dont 2 formes totalement asymptomatiques, 2 plasmocytomes, 1 réticulosarcome et un sarcome digestif.

Cette splénomégalie est isolée cliniquement, sans aucune adénopathie superficielle associée dans 8 cas. L'absence d'adénopathies profondes ayant été vérifiée par lymphographie ou par autopsie 5 fois, ces splénomégalies isolées s'observent surtout en cas d'anémie hémolytique et elles sont beaucoup plus volumineuses que dans les autres cas de la maladie.

Rates très augmentées de volume

Noms	Données de l'examen clinique	Poids (splénectomie ou autopsie)	Adénopathies superficielles cliniques	Adénopathie profonde à la lymphographie ou à l'autopsie	Tableau clinique
F.C.	+++	1,250kg (Spl.)	0	0	Anémie hémolytique
J.D.	+++	1 kg (Spl.)	0	+ -	Anémie hémolytique
R.F.	+++	800 g (Spl.)	0	(?)	Anémie hémolytique
F.J.	+++	?	0	0	Anémie hémolytique
L.C.	+++	900 g (A)	0	0	Leucémie x
A.G.	+++	?	+ -	(?)	F. sub-leucémique
E.S.	++	450 g (A)	0	+	Réticulo sarcome

L'hypertrophie des autres rates prélevées à l'autopsie est plus modérée (350 g, 200 g (3 cas) et 150 g).

3. - L'hépatomégalie est fréquente, mais en général modérée. Dans un nombre élevé de cas, la ponction biopsie confirme qu'il s'agissait d'une infiltration (13 cas), qui peut se voir d'ailleurs sur des foies de volume normal.

4. - Une infiltration digestive a été retrouvée 2 fois :

1er cas : D.H. avait été opérée d'une tumeur gastrique étendue qui était palpable à l'examen clinique et avait provoqué une symptomatologie douloureuse et sténosante. Nous n'en avons pas l'histologie mais il s'agissait très probablement d'une tumeur lymphocytaire. Sa macroglobulinémie a été découverte plus tard, cinq ans 1/2 après l'intervention, l'autopsie a montré une infiltration nodulaire lymphocytaire dans la musculeuse et la sous muqueuse de la paroi digestive. Il est à noter que dans ce cas, l'infiltration médullaire et ganglionnaire était minime.

N° 6. - COMPARAISON DE L'ASPECT DES GANGLIONS PROFONDS de M

Augmentation du volume et de la taille des ganglions.
Trame ponctuée.
Aspect limite, devant lequel on hésite à affirmer l'Hémopathie maligne.

L... T., APRES UN AN DE TRAITEMENT PAR LE CHLORAMBUCIL

Contrôle de Lymphographie un an plus tard.
La taille des ganglions a considérablement diminué sous traitement.
On peut, rétrospectivement, affirmer la nature pathologique des premières images.

2ème cas : (S. F.) : c'est 4 ans après la découverte d'une macroglobulinémie asymptomatique (et 10 ans après la constatation d'une vitesse de sédimentation anormale) que sont apparues les douleurs épigastriques. La symptomatologie radiologique était typique d'un lymphosarcome gastrique et l'intervention a confirmé ce diagnostic, en montrant une infiltration massive lymphocytaire et lymphoblastique de la muqueuse, qui présentait en outre des ulcérations. Les ganglions coeliaques étaient homogénéisés par un infiltrat lymphocytaire dépassant la capsule, mais ultérieurement, la lymphographie n'a montré que des anomalies discrètes, et la biopsie médullaire, une infiltration médullaire très modérée.

Un bilan radiologique systématique de tout le tractus digestif a été fait chez la plupart de nos malades (32 cas). Il a permis 1 fois de découvrir une image pathologique de la petite courbure de l'estomac, due très vraisemblablement à un ulcère cortisonique (F. J.). Une autre fois, un aspect atypique de la grande courbure avait fait soulever l'hypothèse d'une localisation gastrique, mais il n'a pas été retrouvé à un autre examen. Enfin, chez R. M., le transit du grêle était très ralenti ; une image fixe d'une anse, et un refoulement de la clarté recto sigmoïdienne vers la droite évoquaient une infiltration du méso ; quelques mois plus tard, cette malade est morte, à la suite d'une intervention pour une occlusion du gros intestin ; les mésos étaient effectivement très épaissis, mais nous n'en avons pas l'histologie. L. R. avait aussi un transit du grêle très ralenti, et des troubles digestifs hauts, à type de vomissements incoercibles.

Il faut enfin citer le cas de E. L. dont la macroglobulinémie a été révélée à la suite d'une hématémèse, cause d'une déglobulisation importante (nécessitant 6 transfusions), les radios digestives n'ont montré qu'une fois un bulbe suspect, image qui n'a pas été confirmée ultérieurement.

Bothier, dans sa thèse (26), a rapporté l'observation d'un homme qui, à l'âge de 18 ans, a commencé à souffrir d'un ulcère de l'estomac, traité médicalement, puis perforé et suturé à l'âge de 25 ans ; lors d'une gastrectomie à 39 ans, on découvre une infiltration lymphoïde. Cinq ans plus tard, est découverte une macroglobulinémie importante, avec infiltration surtout splénique et pulmonaire. Le même auteur rapporte aussi l'observation d'un homme de 50 ans présentant des crises douloureuses abdominales post prandiales, une tumeur palpable, et à l'intervention, une masse probablement ganglionnaire dédoublant le mésentère. L'histologie concluait à un lymphome bénin ; la numération formule et la vitesse de sédimentation étaient normales ; c'est 4 ans plus tard que l'on découvrit la macroglobulinémie et l'infiltration splénique, ganglionnaire et pulmonaire.

Cattan (45) a observé une macroglobulinémie de Waldenström révélée par une hématémèse, attribuée radiologiquement à un ulcère de la petite courbure ; à l'intervention, il existait,

outre l'ulcération, des adénopathies coeliaques. L'histologie de la muqueuse gastrique montrait une infiltration lymphoplasmocytaire ; les ganglions étaient homogénéisés et le foie infiltré par des lymphocytes.

5. - L'infiltration cutanée

M. S. présentait sur le visage, lorsque nous avons eu l'occasion de l'examiner, une éruption brun-violet, bilatérale, en aile de papillon, intéressant la partie interne des pommettes et de la zone sous orbitaire. La peau, légèrement épaissie, ne se laissait pas plisser. La biopsie cutanée montrait, au dessous du derme papillaire indemne, un lymphocytome en nappe du derme moyen. Cette malade, dont la macroglobulinémie était connue depuis 6 ans, aurait présenté cette éruption depuis 17 ans, mais aucun document ne pouvait confirmer ses dires.

Chez G. Bo., 5 ans après l'apparition d'adénopathies lymphocytaires malignes, sensibles, à plusieurs reprises, à la radiothérapie, est survenu un oedème de la face associé à un placard cyanotique de la région frontale qui ont aussi disparu sous radiothérapie.

On trouve plusieurs exemples de localisations cutanées de ce type dans la littérature : Bothier décrit chez un homme de 55 ans des localisations cutanées à point de départ facial, s'étendant progressivement en 2 ans aux épaules, aux bras et au thorax, et réalisant à ce niveau un véritable blindage de la paroi gênant l'ampliation respiratoire. Une chimiothérapie (caryolysine, chloraminophène et cortancyl) donnée durant 7 mois, complétée par une radiothérapie localisée sur certaines zones, a fait disparaître ces lésions. L'observation de Bureau (37) concerne un homme de 35 ans, dont la localisation cutanée débute aussi au niveau des pommettes. En 3 ans, cette éruption rouge violacé qui formait un loup, gagne les oreilles, déforme tout le visage, et se complète de lésions muqueuses au niveau de la voûte palatine et de la base de la langue. L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire massif du derme moyen.

R. M. présentait dans ses antécédents un lymphome vulvaire (dont nous avons pu examiner la coupe) qui avait complètement disparu après une radiothérapie classique de 2.000 r. Nous n'avons pas rencontré d'autres exemples de localisations muqueuses.

6. - Infiltrations pulmonaires et pleurales

Nous avons noté moins d'atteintes pleuro-pulmonaires que d'autres auteurs. Dans 3 cas, sont survenus des épanchements pleuraux (en général en fin d'évolution), avec chez D. H., présence

de macroglobuline (c'est le seul cas où nous avons pu la rechercher). A.L. a depuis 2 ans une image réticulonodulaire des poumons d'abord attribuée à une dissémination tuberculeuse mais qui est sûrement due à une infiltration spécifique. M.S. présentait une image parahilaire droite engaînant la bronche lobaire inférieure ; localisation secondaire probable de la maladie. P.D. avait des adénopathies hilaires bilatérales. Enfin, l'autopsie de P.J. a montré des nodules pulmonaires formés de cellules réticulaires malignes. Nous sommes loin de la fréquence signalée par Bothier qui note, dans 40 % des cas, une infiltration réticulonodulaire, siègeant au lobe inférieur, avec une nette prédominance pour le côté droit. Il rapporte un cas de compression médiastinale, complication signalée 2 autres fois dans la littérature. Nous n'avons pas noté, comme Justin Besançon, que les épanchements pleuraux étaient intarissables ; par contre, ils sont indiscutablement récidivants. Schur et Appel note l'existence de 8 pleurésies sur 187 macroglobulinémies.

7. - L'atteinte osseuse

L'absence de douleurs et de signes radiologiques distingue en principe la maladie de Waldenström de la maladie de Kahler. Nous avons pourtant observé dans 2 cas de plasmocytomes diffus avec macroglobuline,des fractures spontanées de côtes et un crâne typique de myélome (photo n° 5) ` (G.B.) et une grande ostéoporose décalcifiante avec fractures tassements de plusieurs vertèbres et images lytiques des extrémités supérieures des 2 humérus et du bassin, de développement très rapide (L.R.).

A.L. avait d'emblée des douleurs osseuses ; on a vu apparaitre secondairement les signes radiologiques, d'abord au niveau d'une vertèbre dorsale, puis au niveau de l'épaule gauche (destruction presque complète de la glène et d'une partie de la tête humérale), enfin dans l'aile iliaque gauche (plage lytique mal limitée sans image de construction). Des douleurs sont maintenant apparues au niveau de la hanche droite, sans lésions radiologiques visibles. Ces images radiologiques peuvent être rattachées avec certitude à une infiltration spécifique ; ceci a d'ailleurs été vérifié lors de l'autopsie de G.B. et par biopsie chez A.L. (Réticulosarcome). L'importante ostéoporose rachidienne que nous avons notée, comme la grande majorité des auteurs, chez de nombreux malades, est d'interprétation plus difficile et demanderait l'apport d'une exploration complète du métabolisme phospho calcique et d'une étude histologique. F.J., par exemple, quand nous avons découvert chez lui un aspect de décalcification importante du squelette, prenait du cortancyl depuis 4 ans. De même D.H. avait des fractures tassements de 4 vertèbres, mais il avait subi une gastrectomie totale 4 ans plus tôt.

Trois autres de nos observations évoquent des lésions

osseuses par infiltration spécifiques. M. P. a commencé à présenter des douleurs dorsales à l'âge de 38 ans, 5 ans après l'apparition des premiers troubles (Purpura, epistaxis); il n'avait jamais pris de corticoïdes (sinon de façon très minime, pour un asthme). Un an après, on a découvert l'existence de plusieurs vertèbres cunéiformes les douleurs étaient très intenses et 2 ans après le début des douleurs, il existait 7 tassements vertébraux. La calcémie était entre 96 et 89 mg et la calciurie à 411 mg / 24 h. puis à 870 mg / 24 h. (ce malade a présenté en fin d'évolution d'importantes diarrhées, mais il n'en avait pas quand se sont développées ses lésions osseuses. La radiothérapie locale a calmé les douleurs. R. H. a commencé à se plaindre de douleurs lombaires 1 an 1/2 après l'apparition des premiers signes de sa maladie, et après une corticothérapie modérée durant 1 an. Des radiographies du rachis ont alors montré une lyse localisée de L2 et un tassement de D12 ; puis les tassements vertébraux se sont multipliés et ont intéressé 6 vertèbres en 3 ans. Ce malade avait 62 ans au début de sa maladie et l'aspect de son rachis était déjà anormal avant toute corticothérapie.

R. F. avait 56 ans quand sa maladie a été découverte ; il avait déjà à cette époque une ostéoporose du rachis et de la branche ischiopubienne gauche. Il a alors pris du cortancyl à la dose de 50 mg /J pendant 4 mois, puis de 10 mg / j pendant 4 autres mois. C'est alors que sont apparues des lombalgies et que l'on a découvert 2 tassements vertébraux. Ultérieurement, sans que le cortancyl ait été repris, les tassements se sont multipliés (6 vertèbres, 2 ans plus tard

Une étude radiologique complète du squelette a été faite chez tous nos malades, sauf dans 3 cas, où n'ont été pratiqués que quelques clichés. En dehors des lésions dont nous venons de parler, 2 malades au moins ont un aspect de décalcification rachidienne ; 2 autres ont des modifications osseuses d'allure pagétoïde qui s'accompagnent de douleurs : J. B. dont les modifications portent sur le bassin et le rachis et A. S. qui depuis 2 ans a une vertèbre noire et un remaniement pagétoïde de la branche ischiopubienne gauche.

En dehors de ces coïncidences, nous trouvons donc des lésions osseuses dans 6 cas, soit chez 14 % des malades ; la fréquence en est beaucoup plus grande dans les formes histologiquement particulières. Mais dans les 3 autres cas il existait une plasmocytose nette et R. H. avait, en tout cas en fin d'évolution, une infiltration réticulaire maligne.

Les clichés osseux ont été répétés à plusieurs reprises chez un certain nombre de malades, mais cet examen mériterait d'être fait systématiquement à intervalles réguliers, au moins en ce qui concerne le rachis et le bassin.

La calcémie a été dosée chez 21 malades ; elle ne dépasse jamais 100 mg/l ; 7 fois, elle se situe entre 80 et 90 mg. La calciurie rarement dosée est parfois élevée.

Kappeler note des résultats comparables aux nôtres, avec

une seule grande forme lytique au cours d'un réticulosarcome (cas 4), une seule fracture-tassement vertébral et 9 cas d'ostéoporose modérée dont il ignore la valeur pathologique.

Il trouve aussi des calcémies normales, et, contrairement à nous, des phosphatases alcalines élevées dans 2 cas avec signes osseux. Bothier note 3 fois de petites images lytiques, 1 fois une géode d'une tête humérale et une ostéoporose modérée.

En dehors des plasmocytomes et des réticulosarcomes, l'existence de microgéodes dans un nombre significatif de cas (plus élevé semble-t-il que dans les leucémies lymphoïdes chroniques) revêt à notre avis un grand intérêt dans une maladie où le problème fondamental est d'apprécier le potentiel invasif de l'infiltration.

LA LYMPHOGRAPHIE (1)

Nous avons fait des lymphographies chez 21 malades : elles ont mis en évidence une hypertrophie ganglionnaire chez 15 d'entre eux.

1. - Les 6 malades qui ont des ganglions profonds de taille normale n'ont aucune adénopathie superficielle. On trouve parmi eux 4 formes splénomégaliques pures, dont 3 au moins avec un ictère hémolytique, 1 plasmocytome diffus (L. R.) et 1 forme de découverte totalement fortuite (A. S.). (Notons que l'autre plasmocytome diffus, G. B. n'avait pas d'adénopathies profondes à l'autopsie).

Trois autres lymphographies ne montrent qu'une augmentation de volume des ganglions sans modification de structure et ne permettent donc pas de parler de maladie hématologique, mais de simple hyperplasie. Il s'agit de A. D. qui n'a aucun symptôme et chez qui la biopsie de 2 ganglions ne montre aucune anomalie de structure, mais seulement une certaine plasmocytose ; de J. D., forme splénomégalique avec ictère hémolytique, dont la première biopsie ganglionnaire avait montré un ganglion normal, en dehors d'une diminution nette des centres clairs et d'une certaine plasmocytose ; une 2ème lymphographie faite 2 ans plus tard, montrait le même aspect, avec une légère accentuation de l'opacité et la biopsie contemporaine donnait des résultats identiques à la précédente ; de S. F. enfin qui avait aussi une densification de la trame, identique au malade précédent. Ce malade avait par ailleurs un lymphosarcome gastrique. La biopsie de ganglions coéliaque montrait par contre une homogénéisation et la présence de masses hyalines.

(1) Toutes les lymphographies ont été faites dans le service de Mr le Dr Bourdon, et revues par Mr Deprez - Curely et Bismuth.

2. - Un 2ème groupe comprend des aspects franchement pathologiques, avec des ganglions augmentés à la fois en nombre et en volume, et de structure trabéculée, à mailles régulières, à contours nets et une atteinte homogène. Leur aspect est proche du précédent, mais évoque beaucoup plus les leucémies lymphoïdes chroniques. Un cas limite de ce genre est celui de M.T., dont les ganglions ont diminué de volume et sont redevenus pratiquement normaux sous un traitement actif par le chloraminophène (Photo n° 6). Le problème est le même pour M.M., chez lequel on a pu biopsier un ganglion qui avait été repéré par la lymphographie, et dont l'aspect était le suivant : architecture estompée, infiltration modérée de la capsule, diminution des centres clairs, présence de quelques dépôts hyalins. Enfin G.L., dont un ganglion prélevé est relativement homogénéisé, avec une diminution des centres clairs, et une infiltration discrète de la capsule, et M.S. dont 2 ganglions prélevés étaient totalement homogénéisés, avec une infiltration de la capsule ont des lymphographies très pathologiques (photo n° 7)

3. - 5 malades présentent un aspect identique avec une mauvaise progression du produit le premier jour, le produit de contraste empruntant de nombreuses voies de dérivation ectopiques, qui forment un chevelu extrèmement fin. Le 2ème jour, les ganglions sont très mal opacifiés, souvent lacunaires, voire fantomatiques, ailleurs opacifiés seulement en coquille. Les jours suivants, il persiste en général une opacification du réseau, témoin d'une stase. Il est à remarquer que l'atteinte est relativement homogène, et qu'il n'y a pas de blocage à proprement parler puisque le canal thoracique est normalement opacifié. Sur ces 5 malades, 3 seulement ont eu une biopsie ganglionnaire superficielle avec une atteinte très importante dans deux cas : homogéinisation totale, infiltration importante de la capsule, disparition des centres clairs, et chez l'un d'entre eux, présence d'importants dépôts hyalins (R.M.) Le 3ème a une atteinte modérée (M. So) (photo n° 8).

Un tel aspect qui évoque une fibrose ganglionnaire n'a été rencontré que rarement. Au cours de 1500 lymphographies, Deprez-Curely et Bismuth (65) n'ont rencontré un tel aspect que chez des malades ayant eu des irradiations, des chimiothérapies importantes, et exceptionnellement dans la maladie de Hodgkin. Nos malades n'avaient pas été traités. Il ne semble pas y avoir de rapports avec la longueur de l'évolution antérieure, ni semble-t-il avec la hyalinose ganglionnaire. Mais ce fait est à véfifier.

4. - Il reste des malades difficiles à classer : Certains ont une atteinte hétérogène ; en particulier J.M. chez lequel l'hétérogénéité de l'atteinte, l'aspect stratifié de l'opacification, les lacunes, la stase font évoquer un sarcome ganglionnaire. Un aspect hétérogène est réalisé aussi chez E.L. qui a très peu de ganglions atteints et de façon beaucoup moins marquée que le précédent.

N° 7. - LYMPHOGRAPHIE de G.L... (2ème jour)
Aspect typique de Leucémie Lymphoïde chronique.
Ganglions considérablement hypertrophiés.
Atteinte homogène.
Structure tramée et ponctuée.

Enfin A. L. a un aspect tout à fait atypique, avec une atteinte diffuse, homogène de tous les ganglions, qui ont un aspect aréolaire. Un contrôle 5 mois plus tard, après un traitement efficace, était pratiquement normale. Une nouvelle lymphographie était elle aussi normale.

En conclusion, la lymphographie nous parait présenter plusieurs intérêts :

1°) Un intérêt diagnostic : mettre en évidence une infiltration lymphoïde quand il n'en existe aucun signe ailleurs.

2°) Elle permet, dans ces cas, d'orienter une biopsie.

3°) L'atteinte des ganglions profonds est un argument pour traiter le malade.

Ses résultats sont concordants avec ceux de l'histologie et comme elle, laisse la place au doute, dans un nombre notable de cas, où l'on ne peut trancher entre hyperplasie bénigne et hémopathie.

Enfin, nous avons rencontré un aspect qui nous semble relativement singulier, évoquant une fibrose ganglionnaire, et dont le substratum anatomique ne pourra être élucidé que par des biopsies orientées par la lymphographie. Peut-être faut-il rapprocher, de ce trouble de l'écoulement de la lymphe, les exceptionnelles observations de lymphangiectasies mésentériques (comme notre cas L. C.) et une observation de chylothorax (142 bis).

N° 8. - FORME FIBREUSE

LYMPHOGRAPHIE au 1er jour (G.R.)
Les ganglions ne sont pas opacifiés par le produit opaque.
Réseaux exubérants avec nombreuses voies ectopiques, iliaques et pré-sacrées, très fines

III. - SYNDROME D'HYPERVISCOSITE : SIGNES LIES A LA PRESENCE D'UNE CRYOGLOBULINEMIE. DEPLETION DES AUTRES IMMUNOGLOBULINES ET FREQUENCE DES INFECTIONS.

I. - Syndrome d'hyperviscosité

Nous avons vu que lors de la première description de la maladie, l'attention avait été attirée sur l'augmentation de la viscosité sanguine en rapport avec la présence d'une quantité importante de macroglobuline. Grâce à l'utilisation de la plasmaphérèse, qui permet d'obtenir en un temps bref une diminution notable du taux de macroglobuline, un certain nombre de signes de la maladie ont été regroupés en un syndrome que Fahey (75) a appelé syndrome d'hyperviscosité. Les symptômes que cet auteur rattache à l'existence d'une hyperviscosité macroglobulinémique sont les suivants :

1°) des signes subjectifs : asthénie, baisse du tonus, anorexie ;

2°) la rétinopathie, dont l'aspect est bien caractéristique : veines dilatées, en chapelet de saucisses, présence d'un courant granuleux conjonctival, hémorragies, signes précurseurs d'une thrombose de la veine centrale de la rétine, tous ces signes retentissant évidemment sur l'acuité de la vision.

3°) des signes neurologiques et sensoriels, comme une surdité, un syndrome labyrinthique, des altérations de l'électroencéphalogramme ;

4°) le syndrome hémorragique en l'absence de thrombopénie ;

5°) une insuffisance cardiaque.

Tous ces signes ne peuvent être attribués à l'hyperviscosité que lorsque celle-ci a été vérifiée par une viscosimétrie, et qu'une diminution thérapeutique de la macroglobuline entraîne parallèlement la baisse de la viscosité et la disparition des symptômes.

1. - Nous avons une expérience très limitée de la plasmaphérèse ; nous ne l'avons faite que chez deux malades. Chez l'un d'entre eux, il s'agissait de chercher une éventuelle corrélation entre la présence de macroglobuline et l'existence de troubles psychiques importants et d'une arythmie complète. Une première fois, on retire en 14 jours 4 litres de plasma, une deuxième fois, 10 litres en 18 jours. Le pic de gamma-globulines diminue de 50g à 25g. lors de cette 2ème plasmaphérèse, mais les symptômes

psychiques et cardiaques restent inchangés, confirmant qu'il s'agissait de signes banaux : involution sénile, arythmie complète de l'homme âgé. Nous avons fait des plasmaphérèses à D.S. car il présentait un grand syndrome d'hyperviscosité, avec troubles oculaires importants mettant sa vue en danger, et troubles auditifs et labyrinthiques. Une première fois, on retire 4 litres de plasma en 14 jours sans aucune efficacité, puis on retire 6 litres en 10 jours et on abaisse le pic gamma-globulinique de 110 g. à 70 g. et on diminue notablement la viscosité (Courbe n° 1).
Il y a alors une amélioration du fond d'oeil, de la vision, et de l'état général. Les globulines remontent à leur taux antérieur en un peu plus d'un mois, malgré un essai de plasmaphérèse d'entretien qui permettra de retirer 3 litres de plasma dans le même intervalle.

2. - Le traitement par le Chlorambucil réalise une expérience moins cruciale que la plasmaphérèse, mais il permet, lorsque les troubles disparaissent en même temps que les taux de macroglobuline diminuent, d'interpréter correctement la physiopathologie de ces symptomes. Nous ne sommes pas persuadés que les signes subjectifs accusés par la grande majorité de ces malades soient vraiment dûs à l'hyperviscosité, car il existe toujours en même temps une anémie dont la correction amène un bien-être général. Tout au plus peut-on penser, comme nous le verrons en étudiant la physiopathologie des anémies, que l'hyperviscosité joue peut-être un rôle indirect en provoquant, en l'absence de tout anti-corps, un certain degré d'hémolyse.

3. - Nous avons observé 11 fois des modifications du fond d'oeil allant d'une importante dilatation veineuse à la constatation d'un courant granuleux et d'hémorragies rétiniennes. Trois fois est notée simplement une légère dilatation veineuse.

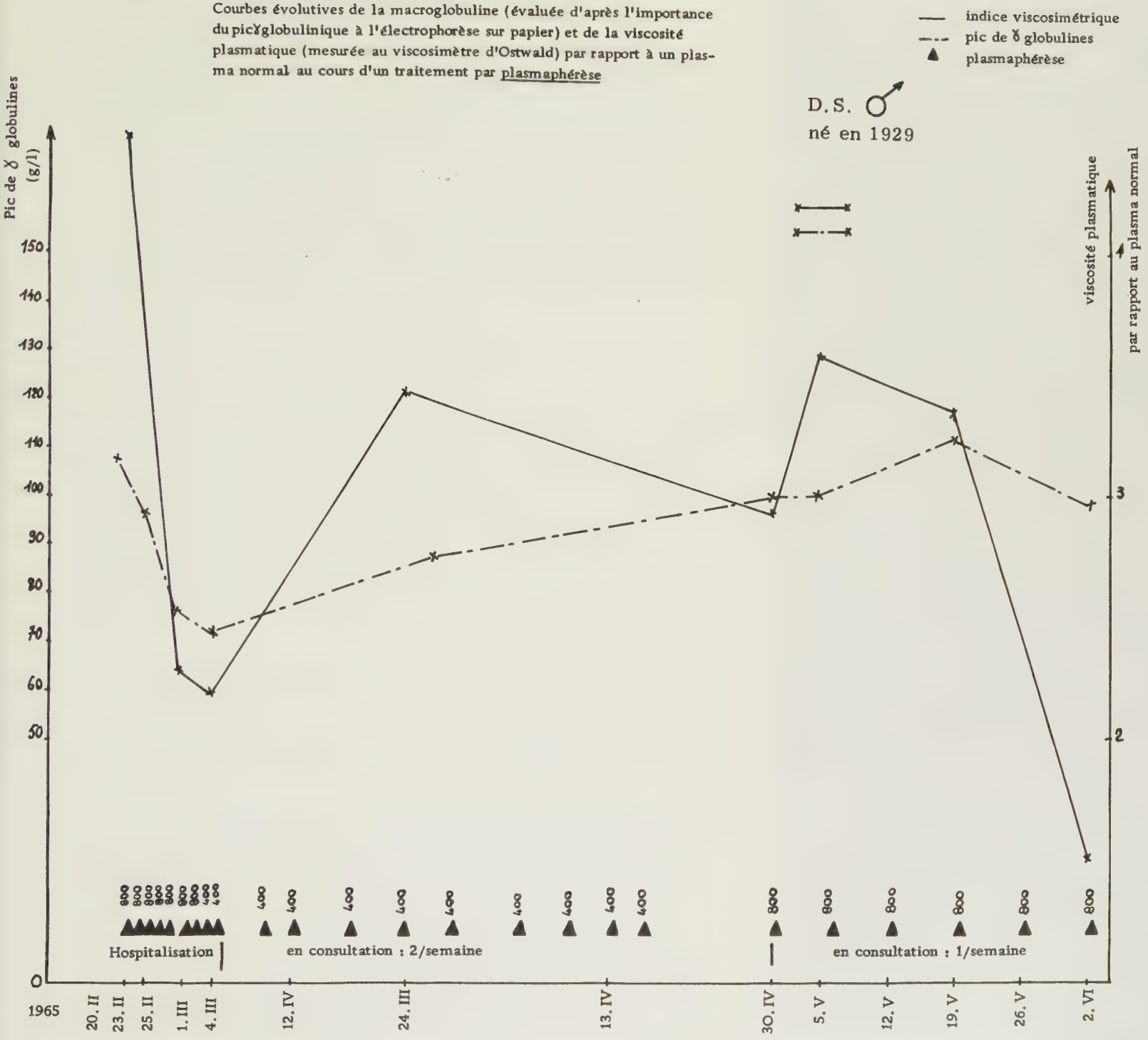
4. - 3 malades ont présenté une surdité brutale.

5. - Dans 13 autres cas existaient des troubles hémorragiques - ou même un simple allongement du temps de saignement - en l'absence de toute thrombopénie. Nous reverrons ce problème lorsque nous étudierons les troubles de la coagulation.

Fahey a insisté (74) sur la variabilité, suivant les malades, du seuil d'hyperviscosité au delà duquel apparait une symptomatologie. Ce seuil dépend bien entendu de l'état vasculaire du malade et il parait logique de penser qu'un vieillard artério-scléreux souffre plus, pour une viscosimétrie identique, qu'un homme de la trentaine. On peut alors s'étonner de la différence de tolérance entre D.S., âgé de 35 ans, et M.T. qui a plus de 60 ans. Peut-être cette différence d'effet est-elle due à la qualité des macroglobulines qui donnent, pour des mêmes taux, des viscosi-

TABLEAU EVOLUTIF N° 1

Courbes évolutives de la macroglobuline (évaluée d'après l'importance du pic γglobulinique à l'électrophorèse sur papier) et de la viscosité plasmatique (mesurée au viscosimètre d'Ostwald) par rapport à un plasma normal au cours d'un traitement par plasmaphérèse



tés non identiques. Enfin rappelons l'allure parabolique de la courbe de la viscosité en fonction de la concentration de macroglobuline, avec une augmentation d'autant plus rapide de la viscosité que la macroglobuline est plus élevée. Cette notion de seuil est fondamentale pour prévoir le rythme et l'importance des plasmaphérèses, car il est seulement nécessaire de maintenir la macroglobulinémie au dessous d'un taux limite. Enfin, suivant le niveau de synthèse de la macroglobuline, celle-ci va revenir plus ou moins vite à son taux antérieur, et ce facteur entre aussi en jeu pour mettre au point le traitement.

Il semble que dans l'expérience des auteurs qui utilisent couremment la technique de plasmaphérèse (74), celle-ci soit bien supportée, et qu'en particulier il n'y ait pas de déplétion importante de l'albumine et des globulines 7S, ces protéines se trouvant, contrairement à la macroglobuline, surtout dans le secteur extra-vasculaire.

II. - Signes liés à la présence d'une cryoglobuline

On sait qu'il s'agit avant tout de signes cutanés, comme un syndrome de Raynaud, un purpura, une urticaire, des ulcérations cutanées, voire des gangrènes périphériques, tous signes apparaissant ou s'exacerbant à l'exposition au froid. Nous avons observé deux fois un syndrome de Raynaud, et encore n'était-il typique que chez M.S., qui avait effectivement une cryoglobuline. Cette malade a aussi présenté un tri-symptôme de Gougerot, lésion dermatologique qui n'a jamais été décrite à notre connaissance au cours d'une cryoglobulinémie. A.L., en l'absence de toute cryoglobulinémie, avait des éruptions urticariennes intenses et récidivantes, qualifiées de toxidermie alors qu'il ne prenait aucune thérapeutique.

Dans un certain nombre de cas existait un prurit, mais il s'agissait soit de formes d'allure évolutive, soit d'un prurit névropathique (A.D.).

Nous n'avons jamais rencontré de grande symptomatologie de cryoglobulinémie, qui ait nécessité une thérapeutique particulière.

En dehors de la maladie des agglutinines froides, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observations comportant une symptomatologie cryoglobulinémique importante. On sait que certains auteurs ont proposé dans les cryoglobulinémies l'utilisation thérapeutique de la pénicillamine.

Starobinski-Sirman (176 bis) décrit l'association d'une péri-artérite noueuse vérifiée à l'autopsie et d'une cryo-macroglobulinémie avec infiltration lymphoplasmocytaire. Il semble bien qu'il s'agissait d'une protéine monoclonale car l'auteur parle d'un pic à l'électrophorèse, et sa nature macroglobulinique est

probable puisque le coefficient de sédimentation de 13 S est un chiffre non corrigé.

Rappelons que Moeschlin (129 bis) rattache toute une série de manifestations allergiques à une sensibilisation à la para-protéine : cette symptomatologie comprendrait les signes suivants : "fièvre, frissons, exanthème, urticaire, érythème palmaire ou digital, éventuellement prurit, éosinophilie, cytopénie d'origine immunologique (?), anémie hémolytique acquise, leucopénie, pseudo-rhumatisme".

III. - Diminution des autres immunoglobulines. Fréquence des infections.

Nous avons envisagé dans le chapitre sur les protéines la fréquence d'une diminution des globulines 7 S, qui sont souvent à des taux franchement inférieurs à la normale, mais n'apparaissent jamais effondrés. Ces faits expliquent probablement que les infections soient, dans notre expérience, beaucoup moins fréquentes, au cours de la maladie de Waldenström qu'au cours du myélome.

1. - Infections virales : il existe fréquemment des Zonas, et c'est parfois un signe révélateur de la maladie, comme par exemple chez M.M. Une seule fois, existait dans les antécédents un zona récidivant qui semble bien avoir été la cause d'une myélite zostérienne (R.D.). En excluant cet antécédent lointain, nous avons observé un zona chez cinq malades (dont une, M.L., avait déjà eu un épisode zostérien auparavant).

2. - Tuberculose : deux tuberculoses évolutives sont apparues en cours de maladie ; F.C. avait des antécédents tuberculeux, et une corticothérapie importante est vraisemblablement responsable de sa rechute. Par contre, chez A.L., la corticothérapie n'a précédé que d'un mois la découverte d'une tuberculose évolutive qui a revêtu d'un bout à l'autre un aspect très particulier : il s'est agi d'abcès froids multiples, récidivant malgré une thérapeutique anti-tuberculeuse efficace in vitro. Cette forme de maladie tuberculeuse ne nous parait nullement banale, et nous la rattacherions volontiers à un état de moindre défense immunitaire, quoique ses réactions tuberculiniques soient faiblement positives.

3. - Infections microbiennes : celles-ci, en dehors du cas R.D., sont rarement récidivantes. Nous avons noté des pneumopathies chez quatorze malades, en général uniques, multiples dans 4 cas seulement. Quatre fois, il existe des infections urinaires avec néphrite interstitielle. Notons enfin deux sinusites et un abcès sous-cutané.

La fréquence des infections notées est certainement en deça de la réalité, mais il s'agit de sujets âgés, observés durant de longues périodes, et nous ne savons pas du tout si elle a une signification quelconque. Les malades qui ont la plus forte diminution des autres immuno-globulines ne semblent pas particulièrement sensibles aux infections (Cf. tableau p. 69). De même chez certains malades, la diminution des globulines 7 S apparait en fin d'évolution (H. M., R. H.) ou s'accentue (C. A.) sans que les infections augmentent de fréquence.

4. - Etat immunitaire : nous avons peu de données, à l'heure actuelle qui nous permettent de préciser l'état immunitaire de ces malades.

a. - Réactions tuberculiniques : dans 14 cas, elles sont positives, et dans 13 cas, là cuti-réaction est négative, mais on n'a pas toujours fait une intra-dermoréaction. Deux fois, cuti et intra-dermo-réactions sont négatives. Les réactions tuberculiniques sont donc plus souvent négatives que positives, ce qui nous parait significatif, même compte tenu de l'âge relativement élevé des malades. Ce fait demande cependant confirmation.

Il faut cependant remarquer que parmi les deux malades qui ont déclenché une évolution tuberculeuse, F. C. a une cuti-réaction positive, mais on n'a pas la notion de son état antérieur, et A. L. parait bien avoir viré ses réactions tuberculiniques au moment de la survenue de la tuberculose. Mais nous ne savons malheureusement pas si, antérieurement à l'apparition d'une macroglobulinémie, ces réactions tuberculiniques étaient positives ou négatives.

Pour déterminer s'il existe effectivement des réactions d'hypersensibilité retardée inadéquates, il faudrait étudier systématiquement chez nos malades la réponse à une intra-dermoréaction à la candidine, à l'antigène ourlien, à la streptokinase, à la streptodornase et surtout au Dimitrofluorobenzène.

b. - Anticorps circulants : nous avons commencé une étude systématique du taux des anticorps circulants chez les sujets vaccinés antérieurement. Ce travail porte sur trop peu de cas pour que nous puissions donner des résultats interprétables.

c. - Epreuves de stimulation : nous comptons faire chez ces malades une vaccination anti-poliomyélitique dont on sait qu'elle présente très peu de risques. D'après les données de la littérature, une telle stimulation ne parait pas présenter de dangers.

Le seul travail d'ensemble dont nous ayons connaissance sur la fréquence des infections, la production d'anticorps et le taux des globulines 7 S est celui de Fahey en 1963 (73). Comparant la fréquence moyenne des infections par mois et par malade, dans 28 cas de myélome et dans 18 cas de macroglobulinémie, il trouve une différence significative : 0,2 infection par mois et par malade, dans les myélomes, et seulement 0,035 dans les macroglobuliné-

mies. Quarante quatre pour cent des macroglobulinémies n'ont jamais eu d'infections tandis que 18 % seulement des myélomes en sont indemnes. Il n'existe aucune corrélation entre l'importance de la protéine anormale et le nombre d'infections, et celles-ci surviennent indépendemment du taux des autres immunoglobulines. Cependant le taux moyen des IgA est plus élevé chez les malades qui n'ont pas d'infections bactériennes. L'auteur a pratiqué des stimulations avec des vaccins anti-diphtérique, anti-ourlien, anti-typhique, anti-grippal. Indiscutablement, par rapport à un groupe témoin, les malades répondent moins bien aux stimulations et on n'observe dans les macroglobulinémies que 36 % de réponses positives (contre 82 % dans le groupe témoin). Enfin, de façon indiscutable, les malades qui répondent mal aux stimulations font plus d'infections que les autres.

En conclusion, il ne semble pas que le risque infectieux soit très élevé chez les malades atteints de macroglobulinémie de Waldenström, et il ne parait pas nécessaire de pratiquer chez eux des injections régulières de gamma-globulines, en dehors des cas d'infections récidivantes. Cette résistance relative aux infections différencie les macroglobulinémies des myélomes et des leucémies lymphoïdes chroniques. Cependant, quand on s'adresse à des méthodes d'étude plus fines, comme l'étude de la production d'anticorps après stimulation, on trouve d'indiscutables perturbations ; et l'état de l'hypersensibilité de type retardé n'a pas été systématiquement exploré à notre connaissance.

Formes avec franche diminution des IgA et des IgG
et fréquence des infections observées

Noms	I. El. IgA	I. El. IgG	7 S g/l (U. C.)	Infections observées
1 -C. A.	↘ ++	↘ +	4,2	0
2 -L. C.	↘ ++	↘ +	3,0	+
3 -R. F.	↘ +++	↘ ++	traces	pulmonaire
4 -E. G.	↘ +++	↘ ++	2,9	0
5 - M. Li	↘ +++	↘ ++	3,4	0
6 - L. R.	↘ ++	↘ ++	1,12	pulmonaire
7 -G. R.	↘ +++	↘ +	3,4	0
8 -M. S.	N	↘ +	3,2	urinaire-pulmonaire-zona
9 - E. S.	↘ +	↘ ++		pulmonaire-septicémie

IV. - ATTEINTES VISCERALES DIVERSES HEMORRAGIES ET TROUBLES DE LA COAGULATION

En dehors des symptômes liés à une infiltration spécifique et de ceux qui peuvent être considérés comme certainement secondaires à un syndrome d'hyper-viscosité, il est des signes d'interprétation plus difficile, où l'un et l'autre facteur peuvent entrer en jeu sans qu'il soit toujours facile de faire la démarcation entre les deux.

I. - Signes neurologiques et psychiatriques

Nous avons observé deux atteintes neurologiques certaines, chez nos malades R.F. et L.D. Le premier a présenté, peu de temps après la découverte de sa macroglobulinémie, des fourmillements de la jambe gauche partant du creux poplité et allant jusqu'au talon, et des fourmillements de la main gauche s'étendant le long du bord cubital de l'avant-bras. Ultérieurement, apparition d'un strabisme gauche spontanément réversible. Trois ans après la découverte de sa maladie, l'examen neurologique montre de nombreuses fasciculations, une atteinte cubitale droite au niveau du premier espace interosseux et des lombricaux, une atteinte du sciatique poplité externe gauche avec diminution de la force musculaire des péroniers latéraux et paresthésies distales. Il s'agit donc d'un tableau de multinévrite typique.

Le deuxième malade, L.D., a accusé, un an après la découverte de la macroglobulinémie, des fourmillements et une anesthésie du bord externe du pouce gauche, puis des fourmillements et une sensation d'étau et de froid dans les deux jambes, les deux pieds et les deux mains, prédominant à gauche. L'examen neurologique a montré alors une polynévrite atteignant les 4 membres, à prédominance distale, et maximum aux membres inférieurs, avec une fonte musculaire, une rétraction des fléchisseurs, une anesthésie superficielle à tous les modes en gants et en chaussettes, une abolition des réflexes achiléens. Paralysie faciale périphérique, transitoire, totalement réversible. Cette polynévrite va évoluer d'un seul tenant, clouant le malade au lit, et ne régressera pas jusqu'à sa mort. L'autopsie va montrer les résultats suivants : Rien à signaler au niveau du cortex ; par contre, existence d'une discrète infiltration lymphoplasmocytaire le long des vaisseaux au niveau des pédoncules, du pied de la protubérance au contact de l'émergence du VII droit et du plancher bulbaire, cependant qu'on ne trouve pas d'infiltration dans les nerfs crâniens prélevés (nerfs optiques, VII et VIII gauches, VII droit) ; le VII gauche est atrophié de façon nette sur une partie de son trajet. Il existe une discrète infiltration lymphoplasmocytaire dans la pie-mère médullaire, mais pas d'infiltration dans les cordons ni dans la substance grise ; multiples infiltrations lymphoïdes au sein même des racines rachidiennes (Pr Agrégé Chomette). Alors qu'il existait par ailleurs une amylose massive de nombreux organes, on ne trouve aucune amylose au niveau du système nerveux central, mais il est à remarquer qu'aucun nerf périphérique n'a été prélevé.

L'atteinte de la vision et de l'audition parait due le plus souvent à un syndrome d'hyperviscosité et c'est pourquoi nous l'avons traitée dans ce cadre.

Des troubles psychiques ont été notés chez 5 malades, à type de grande hypochondrie chez A.C., A.D., M.P. revêtant souvent l'aspect de frayeurs irraisonnées.

Nous noterons aussi ici, dans les formes avec atteinte rachidienne et tassements multiples, l'existence de douleurs lombaires à irradiation parfois sciatique.

Nous n'insisterons pas sur l'existence d'hémorragies cérébro-méningées observées par exemple dans un cas de Kappeler (106), ni sur le coma para-protéinémicus décrit par Wuhrmann, au cours duquel on trouve de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien (Fine 80).

Bing et Neel (24), en 1936, avant la découverte de la maladie, ont rapporté 3 observations d'hyperglobulinémie avec atteinte du système nerveux central, à l'autopsie desquelles, on avait trouvé dans le cerveau, le tronc cérébral, la moëlle et les racines, des zones d'infiltrats péri-vasculaires avec présence de plasmocytes, de lymphocytes, de prolifération du tissu gliale péri-vasculaire et de dégénération neuronale. L'observation de Bichel, Bing et Harboë (23), en 1950, peut cette fois-ci, grâce à une ultra-centrifugation, être intégrée avec certitude dans le cadre de la macroglobulinémie de Waldenström. En 1958, Garcin (87) rapporte une 1ère observation de macro-globulinémie évoluant pendant 9 ans sous les traits d'une affection du neurone périphérique, longtemps considérée comme une péri-artérite noueuse ; en 1962, il décrit deux autres cas avec symptomatologie multinévritique prédominante (88). Depuis, de nombreux auteurs ont fait des observations identiques ; nous rappellerons seulement que Logothetis (116 bis), faisant la revue de la littérature en 1960, relève dans le domaine des nerfs crâniens, 5 cas de surdité, dont 2 avec signes vestibulaires et un cas de paralysie faciale.

La physiopathologie de ces troubles est encore très discutée : nous n'insisterons pas sur les hémorragies, qui ne sont certainement pas en cause dans le déterminisme des multinévrites ; l'infiltration spécifique semble être constante dans les macroglobulinémies avec signes neurologiques, mais elle est bien discrète chez notre malade L.D. pour expliquer des troubles aussi importants. La para-protéine a été retrouvée au niveau des vaisseaux cérébraux et dans les espaces péri-vasculaires par Zollinger (191) ; enfin, Endtz (71 bis) a pu mettre en évidence, dans un cas de Garcin, un trouble du métabolisme glucidique au stade de l'acide pyruvique ; la correction de la carence en vitamine B1 a amélioré les douleurs et les troubles de la sensibilité profonde et a fait disparaître les perturbations biochimiques.

Depuis la revue générale de Garcin, Nick, en 1963, a rapporté une observation anatomo-clinique de macroglobulinémie de Waldenström avec neuropathie amyloïde. Il s'agissait d'une atteinte sensitivo-motrice sévère, avec douleurs, amyotrophie, aréflexie tendineuse et prédominance distale aux 4 membres. Cette atteinte, diffuse au stade terminal, était localisée au début, est restée longtemps asymétrique, et a évolué d'un seul tenant. En dehors de larges plages de substance amyloïde infiltrant les nerfs et les espaces périvasculaires, il n'existait pas d'amylose massive des autres organes, mais uniquement une infiltration de la paroi de quelques grosses artères dans la graisse péri-rénale. Il n'y a pas eu d'examen histologique de la moëlle épinière, et les fragments d'encéphale examinés ne montraient aucune anomalie.

Quant à la symptomatologie psychiatrique, elle a été rencontrée par un certain nombre d'auteurs, et l'un d'entre eux, Fessel (77), pense qu'il existe une corrélation entre ces troubles et la macroglobulinémie.

II. - Symptomatologie digestive, hépatique et rénale

Nous avons observé des diarrhées, en particulier au moment de l'évolution terminale, chez 5 malades, dont L. D. qui avait une amylose, et L. C. qui avait des lymphangiectasies intestinales et mésentériques que nous décrivons au chapitre histologique.

Nous avons observé 3 ictères. Chez M. P., il s'agissait d'un ictère au Nilevar ; chez F. P. très probablement d'une hépatite transfusionnelle ; et chez R. D. d'une hépatite d'origine inconnue.

L'exploration hépatique de ces malades est difficile puisqu'on ne peut tenir compte ni des perturbations des tests de floculation, ni de l'abaissement des éléments du complexe prothrombique, ni des perturbations du cholestérol.

En effet, le cholestérol total est abaissé, voire effondré, chez presque tous les malades, sans qu'il existe de corrélation avec le taux de la macroglobuline. Le chiffre du cholestérol estérifié est relativement plus élevé, ce qui plaide contre la responsabilité d'une déficience hépatique dans l'hypo-cholestérolémie. Il est cependant des cas où le cholestérol estérifié est lui aussi considérablement abaissé, comme chez R. D. et M. P. qui avaient une atteinte hépatique, mais aussi chez M. T. et R. F. chez lesquels rien ne permet de penser que la cellule hépatique était déficiente. Cette hypocholestérolémie ne coïncide pas non plus, dans la majorité des cas, avec une atteinte importante de l'état général. La majorité des auteurs, après Jean Bernard (16) a décrit ce symptôme non seulement dans la maladie de Waldenström mais aussi dans le myélome. Il coexiste avec une baisse des lipides totaux et des phospholipides ; certains auteurs ont voulu rapprocher de ce fait une soit-disant rareté des accidents athéro-scléreux chez les myélomateux (mais nous avons vu très souvent, des calcifications artérielles importantes sur des clichés). Quand on fait un lipidogramme, la tâche de la protéine anormale se colore très fortement ; il semble bien qu'il y ait une adsorption des lipides sur les gamma-globulines anormales, ou une formation de cénapses lipido-protidiques (144).

Nous verrons que le complexe prothrombique est abaissé de façon modérée dans la plupart des cas, mais il existe un effondrement chez L. C. par exemple qui avait à l'autopsie une stéatose massive et chez M. P.

Le seul test qui permette de juger l'atteinte de la cellule hépatique, est donc l'épreuve de la Brome-Sulfone-Phtaléine. Nous l'avons faite 32 fois chez 28 malades, et nous l'avons trouvée anormale chez 7 malades, cependant que chez 3 autres, elle était normale une fois et anormale une autre. Ces anomalies de l'élimi-

nation de la Brome-Sulfone phtaléine s'explique dans certains cas par une atteinte hépatique certaine, mais parfois la ponction biopsie hépatique ne montre qu'une infiltration lymphocytaire périportale, voire l'absence de toute anomalie.

Au point de vue rénal : en dehors d'une insuffisance rénale tout à fait fortuite, comme celle de R.D. due à des doses massives de colimycine, nous avons observé 7 fois des épreuves fonctionnelles perturbées ; 4 de ces malades avaient une néphrite interstitielle ; un 5ème malade avait des cylindres hyalins P.A.S. positifs typiques dans les tubules (J.K.), l'histologie du 6ème était normale à l'autopsie et le parenchyme rénal du dernier n'a pas été examiné.

Il faut souligner une relative fréquence de la lithiase rénale, puisque R.M. a été opéré d'un gros calcul caliciel d'oxalate, L.R. avait un calcul rénal gauche et M.M. a eu récemment une colique néphrétique.

L'hyper-uricémie est fréquente et la macroglobulinémie a été découverte chez E.G. à l'occasion d'une crise douloureuse typiquement goutteuse (Uricémie = 110 mg). L.R. avait une uricémie entre 90 et 100 mg . Dans les 7 autres cas où le dosage a été fait, l'uricémie était soit normale, soit très discrètement élevée.

III. - Amylose

L'amylose a été rarement rapportée au cours de la Maladie de Waldenström ; nous mêmes ne l'avons observée avec certitude que chez L.D. Nous l'avons cependant recherchée systématiquement par une épreuve au Rouge Congo et, comme nous l'avons vu au chapitre histologique, par biopsie rectale et par des colorations spécifiques sur le parenchyme hépatique, les ganglions et d'autres organes prélevés à l'autopsie.

André (5) rapporte un cas de Maladie de Waldenström découvert à l'occasion d'un syndrome hémorragique par déficit strictement isolé en facteur X, et c'est à la suite de la constatation de ce trouble de l'hémostase que sont découverts successivement une disparition de 90 % du Rouge Congo avant la 60ème minute et des dépôts amylotiques sur la biopsie médullaire (se colorant peu intensément par le Rouge Congo et le violet de Paris). Chez ce malade, l'amylose n'a pas été recherchée dans d'autres organes.

En dehors de ce cas et de celui de Nick, nous avons trouvé mention de 10 cas d'amylose dans la littérature (32, 120, 43, 108, 159, 78, 138; 190c, 191).

IV. - Hémorragies et troubles de la coagulation (1)

Nous avons vu qu'une tendance hémorragique explique

relativement rarement l'anémie, mais quand on considère l'ensemble de l'évolution de chacun des malades, on trouve dans 13 cas des accidents ou des incidents hémorragiques allant d'un simple purpura - qui est assez fréquent - d'épistaxis et de gingivorragies répétées, aux hématomes. Une fois, nous avons observé une hématémèse.

1. - Il est rare de constater une thrombopénie nette en dessous de 100.000 : présente 5 fois, elle nous a gênés pour traiter ces malades par le chlorambucil. Nous n'avons pas fait pour l'instant d'étude isotopique de la durée de vie des plaquettes, pour voir s'il s'agissait toujours d'un trouble de production. Des anticorps antiplaquettes sont retrouvés dans certains cas.

Un chiffre de plaquettes supérieur à 400.000 a été observé chez 4 malades.

2. - Si Waldenström dans son premier cas avait rencontré une fibrinopénie, ce fait ne s'est pas retrouvé ultérieurement, et nous notons même une hyperfibrinémie fréquente, au dessus de 5 g. dans 9 cas. Un seul malade (D.S. avait une fibrine inférieure à 1 g. Nous n'avons jamais mis en évidence de fibrinolyse.

3. - Un abaissement du taux de prothrombine au dessous de 50 % s'observe chez 9 malades. Le plus souvent c'est le complexe VII qui est le plus touché. Une atteinte hépatique était vraisemblable ou même confirmée 5 fois. Chez d'autres malades, il existait parfois une baisse isolée du complexe VII, assez modérée.

4. - Nous n'avons constaté qu'une seule fois la présence d'un anti-coagulant circulant ayant une activité antithrombique.

5. - Dans la grande majorité des cas, il n'existe donc pas de cause évidente à la tendance hémorragique, sinon l'existence d'un allongement du temps de saignement en apparence isolé, ou associé à un allongement du temps de Stypven calcique corrigé par la céphaline. La perturbation de ce dernier est parfois la seule anomalie retrouvée, en l'absence de toute thrombopénie (4 cas). Une consommation de prothrombine insuffisante, là encore en l'absence de toute thrombopénie, a été observée dans 10 cas. Toutes ces anomalies sont très variables dans le temps. C'est parmi ces observations qu'une étude complète de la fonction plaquettaire revêt le plus d'intérêt ; elle est en cours actuellement.

6. - Il existe au moins dans 3 cas un abaissement important du facteur VIII.

Discussion : nous avons retrouvé, comme la majorité des auteurs, des anomalies extrèmement diverses, qui ne sont peut-être pas toujours en cause dans les troubles hémorragiques, et dont la pathogénie n'est peut-être pas univoque. D. Ménaché

(126), étudiant in vitro l'action de macro-globulines isolées à partir des sérums de 5 malades sur la coagulation d'un plasma témoin normal et sur divers tests de coagulation, trouve un effet accélérateur sur les 3 stades de la coagulation et un effet inhibiteur discret, et seulement dans certaines conditions particulières. La persistance de l'effet activateur de la macroglobuline après chauffage plaide en faveur d'une activation non spécifique par la macromolécule elle-même. En définitive, l'auteur propose le schéma suivant pour expliquer les troubles en dehors des thrombopénies :

1°) un effet accélérateur de la macroglobuline provoquant dans certains cas une déplétion des facteurs de coagulation par hyper-consommation ;

2°) un effet inhibiteur discutable ;

3°) une action directe sur les plaquettes.

La majorité des auteurs incrimine en effet le rôle de la macroglobuline qui peut réaliser soit un "effet de surface", soit s'adsorber sur les plaquettes, inhibant la libération du facteur 3 plaquettaire (Pachter, 140).

Caen (42) range les troubles hémorragiques de la macrogllbulinémie dans les thrombopathies acquises et met en évidence des anomalies de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes.

Godal (91) étudie l'évolution du temps de saignement suivant la méthode d'Ivy, du chiffre de plaquettes et du test d'adhésivité plaquettaire in vivo de Borchgrevink dans deux cas de macroglobulinémie de Waldenström traités par des plasmaphérèses quotidiennes (retirant 600 à 900 ml de plasma chaque jour). En réduisant la quantité de macroglobuline seulement d'1/3 de sa valeur initiale (gamma-globuline à 84 g), il note une normalisation du temps de saignement, un arrêt des hémorragies. Il semble donc que l'affinité de la macroglobuline pour les plaquettes (théorie de Pachter) ou la paroi des vaisseaux (théorie de Ritzman) ou pour les facteurs de la coagulation est faible et facilement réversible. L'auteur a réalisé avec succès la même expérience au cours d'un myélome.

---

(1) L'étude de la coagulation a été faite dans le laboratoire du Professeur Agrégé J. P. Caen.

CHAPITRE VI

I. - LYMPHOCYTOSE SANGUINE ET AUTRES MODIFICATIONS DE LA FORMULE BLANCHE

I. - Numération et formule des éléments blancs du sang

Lorsque l'on considère le chiffre absolu de leucocytes, indépendemment de toute thérapeutique, on est frappé dans un certain nombre de cas, de la grande variabilité de ce chiffre d'un jour à l'autre, si bien que dans 7 cas, il dépasse certains jours 20.000, pour revenir à 8 000, parfois très rapidement et spontanément, cette augmentation parait due dans la grande majorité des cas aux lymphocytes et elle réalise des états sub-leucémiques transitoires. Il n'existe qu'un seul cas dans nos observations, dont le chiffre de leucocytes est constemment au dessus de 20.000 et atteint même 60.000 ; nous verrons d'ailleurs qu'il s'agit d'une leucémie particulière (L. C.)

Dans 6 cas seulement, le chiffre de leucocytes est franchement abaissé, au dessous de 4 000, de manière constante. Ainsi dans la majorité des cas, la leucocytose est normale, et sur ce plan, la maladie de Waldenström est relativement à part dans le cadre des hémopathies lymphoïdes, puisque, en comptant les formes subleucémiques, nous ne trouvons que 18 % de leucocytoses élevées, tandis que Flandrin (82 bis), sur 103 infiltrations lymphoïdes de la moëlle, trouve 40 % de leucocytoses élevées.

La formule se caractérise dans certains cas, par une inversion au profit des lymphocytes, sans que le chiffre absolu de ceux ci soit en général franchement élevé : il y a plus de 45 % de lymphocytes, en ne comptant que les pourcentages les plus élevés, dans 18 cas, et dans 21 cas le chiffre absolu de lymphocytes atteint ou dépasse 4 000, mais reste le plus souvent au dessous de 10 000.

Il existe souvent une monocytose, au dessus de 500 (en chiffre absolu). Si on ne considère que les chiffres supérieurs, elle dépasse 1 000 dans 17 cas.

Enfin une éosinophilie franche est rare, en dehors des

réactions aux chimiothérapies, elle dépasse cependant 10 fois 150 en chiffre absolu (les chiffres pris comme limites sont ceux donnés par Wintrobe (190a).

Dans 3 cas, nous avons observé une discrète myélémie.

Reste le problème du passage de formes anormales dans le sang, ou plutôt de cellules sécrétantes, qui nous parait bien difficile à résoudre, les lymphocytes du sang, comme ceux de la moêlle étant indistinguables de lymphocytes normaux. Il faut cependant noter que les chromosomes anormaux de la maladie de Waldenström, sont le plus souvent retrouvés dans les lymphocytes du sang et que Zucker Franklin (193) au cours d'études en immunofluorescence a eu des résultats positifs sur des grands lymphocytes circulants.

Dans quelques cas, nous avons observé la présence dans le sang, de plasmocytes typiques, en petit nombre (dans les 3 envahissements plasmocytaires médullaires) ; ailleurs, on pouvait noter la présence de quelques cellules hyperbasophiles.

Enfin L. C. avait un envahissement sanguin, massif, par des cellules inclassables, encochées, dont il est impossible de dire si il s'agit de grands lymphocytes, d'histiocytes ou d'hémoblastes atypiques associés à des plasmocytes.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, puisque Kappeler note une leucocytose entre 10.000 et 16.000, avec une lymphocytose souvent importante et une monocytose. Par des recherches poussées et répétées sur plusieurs lames, il a mis en évidence dans 4 cas des cellules qu'il qualifie de lymphoréticulaires anormales.

Ces faits ne doivent pas être confondus avec les observations de leucémie lymphoïde chronique ou de leucémies à plasmocytes, au cours desquelles est observée une macroglobulinémie.

II. - Anémie (1)

L'anémie est un des signes les plus constants de la maladie, parfois très marquée, parfois discrète et difficile à affirmer - mais même dans cette dernière éventualité, l'action d'une thérapeutique (chlorambucil ou cortancyl par exemple) est frappante, faisant passer l'hémoglobine de chiffres constamment en dessous de 12 g à des taux de 14 g/100 ml. Quatorze malades seulement n'ont pas eu de transfusion en cours d'évolution, et nous pensons que dans la grande majorité des cas, l'asthénie dont se plaignent ces malades et qui les amène à consulter, est liée à cette anémie.

---

(1) Les examens isotopiques ont été pratiqués dans le laboratoire de Monsieur le Pr Ag. Najean.

1. - Dans 5 cas, l'hémolyse est évidente, le malade se présentant de prime abord comme une anémie hémolytique chronique : la recherche d'auto-anticorps a été positive chez 4 de ces malades. Devant un tableau aussi évident, les tests isotopiques ne sont pas nécessaires au diagnostic, mais ils permettent de poser l'indication d'une splénectomie quand la séquestration est splénique, et quand on a étudié l'incorporation du fer, d'avoir une idée de la production médullaire, ce qui est important pour le pronostic ultérieur.

A côté de ces hémolyses évidentes, il existe très souvent une tendance hémolytique discrète, dont ne rendent pas compte en général les signes classiques comme l'hyperbilirubinémie libre, la réticulocytose sanguine et l'érythroblastose médullaire. Nous l'avons mise en évidence dans trois cas par le raccourcissement de la durée de vie des hématies, mesurée par le chrome 51, mais nous pensons que si nous avions fait une épreuve isotopique plus souvent, nous aurions retrouvé ce fait avec une grande fréquence.

Rappelons l'importance chez ces malades des dépôts d'hémosidérine dans tous les organes, constatée parfois en l'absence de toute transfusion répétée.

2. - Il est encore plus difficile de se faire une idée de la production médullaire. La biopsie médullaire donne une meilleure approche que la ponction sternale, mais ses données sont parfois insuffisantes. Le meilleur élément d'appréciation est l'examen isotopique par le radio-fer 59, mais cet examen long et difficile n'a pu être réalisé que 6 fois. Le plus souvent il a été couplé avec une étude de la durée de vie des hématies par le Cr 51. Cet examen donne des renseignements physiopathologiques très importants (130 bis) : dans certaines anémies hémolytiques, il montre une production médullaire suffisante pour compenser la destruction - c'était le cas de F. C. ; ailleurs il révèle une insuffisance médullaire relative, la moëlle n'arrivant pas à compenser la destruction hémolytique - c'est ce que nous avons observé chez M. Li. Enfin, dans un seul cas, il existait une grande insuffisance médullaire avoisinant l'aplasie totale - il s'agissait d'ailleurs d'une moëlle envahie massivement par des plasmocytes (L. R.)

3. - Les anémies dues à des hémorragies minimes et répétées sont certainement plus rares dans notre expérience que dans celles de la littérature. Une tendance hémorragique ne s'observe que 13 fois, et elle ne parait jouer un rôle certain dans le déterminisme de l'anémie que dans 3 cas.

4. - L'existence d'une anémie hypochrome avec hyposidérémie est certainement plus fréquente que ne le voudrait la rareté relative des hémorragies répétées. A. C. avait ainsi une grande anémie hypochrome hyposidérémique et l'épreuve isotopique au Fer 59 montrait une très grande avidité des organes hématopoiétiques pour le fer, comme dans les grandes anémies hyposidérémiques : nous avons trouvé un fer sérique inférieur à 80 gamma par 100 ml

dans 12 cas sur 24, et peut-être faut-il rapprocher cette hyposidérémie de celle que l'on rencontre dans d'autres hémopathies malignes, comme par exemple la maladie de Hodgkin.

Notons un dernier fait : c'est l'augmentation du volume sanguin total par augmentation du volume plasmatique, que nous avons observée par exemple chez L. R.

Cline (50), étudiant systématiquement l'anémie accompagnant 10 macroglobulinémies de Waldenström, trouve des résultats comparables aux nôtres. Sept fois sur 9, il existe un raccourcissement de la durée de vie des hématies par la méthode de la glycine marquée au Carbone 14 et par celle du D. F. P 32 ; l'existence d'auto-anticorps n'explique ce fait que chez 1 malade, l'existence d'hémorragies minimes est reconnue 5 fois et dans 1 cas au moins, les auteurs ont mis en évidence une relation entre la diminition de la durée de vie des hématies et l'augmentation de la viscosité sanguine.

L'étude de l'incorporation du fer montre une insuffisance médullaire absolue 2 fois sur 7, et il s'agissait d'une aplasie thérapeutique et d'un malade présentant des lésions ostéolytiques. Dans les 5 autres cas, il s'agit d'un déficit relatif de production.

Le déficit en fer, objectivé par un fer sérique bas, une capacité de saturation élevée, et l'absence de tout fer colorable dans la moëlle est objectivé deux fois alors qu'il n'existe aucune hémorragie évidente. Chez 4 malades, Cline ne retrouve pas de fer colorable dans la moëlle alors que le fer sérique est normal.

Quel que soit le mécanisme physio-pathologique sous-tendant l'anémie, il est frappant de constater son amélioration grâce aux thérapeutiques, en particulier le chlorambucil.

III. - ANTICORPS ET MALADIE DE WALDENSTROM

I. - Fréquence de la survenue d'anticorps au cours de la maladie

A. - Nous avons noté avec une certaine fréquence la survenue d'iso-anticorps, parfois dirigés uniquement contre les hématies, parfois aussi contre les leucocytes et les plaquettes. On les trouve, isolés ou associés, chez 11 malades ; ils rendent parfois les transfusions difficiles et il a fallu dans un certain nombre de cas employer du sang déleucocyté, des globules lavés etc... Dans tous les cas, il s'agissait de polytransfusés.

B. - Les auto anticorps que nous avons rencontrés sont de deux types :

1. - Des auto-anticorps anti-érythrocytaires (1)

Leur recherche est souvent gênée par des phénomènes d'agglutination non spécifiques dûs à la présence de la macroglobuline qui provoque presque constamment une agglutination des hématies trypsinisées.

a. - Le test de Coombs direct est positif à plusieurs reprises chez 7 malades ; dans 1 cas, il n'a été positif qu'une fois.

La nature du test de Coombs n'a pas été étudiée dans tous les cas car certaines observations sont déjà anciennes.

Avec des sérums anti-gammaglobulines et antiglobulines non gamma, le test de Coombs est positif à deux reprises, révélant ainsi une anémie hémolytique mixte.

Deux malades ont été étudiés ultérieurement et plus complètement en faisant agir des anti-globulines spécifiques anti-IgG, anti IgM et anti-complément, et en testant les anticorps après les avoir élués. Chez ces deux malades, deux types d'anticorps ont été mis en évidence : un anticorps de nature IgG et de spécificité nl dans un cas, et anti nl + pdl dans l'autre, et un anticorps de nature IgM et de spécificité anti-I. Il s'agit donc bien d'anémies hémolytiques mixtes, avec présence de deux anticorps de nature protéique différentes, et il semble bien que l'anticorps responsable de l'hémolyse soit l'IgG et non l'IgM.

Après la splénectomie, l'hémolyse disparait, mais les anticorps persistent au moins dans l'immédiat. Chez J.D., un an et demi après l'intervention, l'élution ne met plus en évidence qu'un anticorps anti-I, tandis que l'anti-nl a disparu.

Un cas particulier est celui de notre malade A.L. qui présentait un test de Coombs positif, une hémolyse probable, et des agglutinines froides à un taux considérable (1/64.000) ; elles étaient de spécificité anti-I. Leur taux a baissé parallèlement à la chute de la macroglobuline sous thérapeutique. Des expériences sont en cours pour essayer de savoir si tout le pic de macroglobuline pathologique a une activité anti-I.

Enfin la recherche systématique d'agglutinines froides chez tous nos malades a montré des taux anormaux dans 3 cas, mais élevés de façon très modérée. Rappelons que nous avons éliminé de cette étude les malades atteints d'anémie hémolytique avec maladie des agglutinines froides et petit pic d'IgM.

---

(1) Les études immuno-hématologiques ont été réalisées dans le laboratoire de Mr le Pr Agr. Dausset, et dans celui de Mr le Pr Agr. Salmon.

b. - Le facteur rhumatoïde (1)

Nous avons recherché systématiquement dans presque tous les cas des facteurs anti-gammaglobulines humaines et des facteurs anti-gammaglobulines de lapin, soit par le test au latex ou l'agglutination d'hématies recouvertes d'un anticorps anti-Rh incomplet pour les anti-gammaglobulines humaines, soit par le test de Waaler-Rose ou des réactions voisines pour les anti-gammaglobulines de lapin.

Des résultats positifs ont été trouvés chez 6 malades, avec une fois un titre très élevé. Ils ont tous plus de 50 ans, sauf A.L. Deux d'entre eux ont à la fois des anticorps anti-érythrocytaires avec présence dans un cas d'anti-I et dans l'autre d'anti-i, et des anticorps ayant une activité rhumatoïde (latex positif). On peut se demander si les deux activités anticorps sont portées par la molécule d'IgM, et nous nous proposons d'étudier ce point.

La présence d'anticorps anti-gammaglobulines ne s'accompagne pas en règle de symptomatologie clinique d'arthrite rhumatoïde. Nous avons noté des douleurs très discrètes, à type d'enraidissement des mains au réveil, chez un malade, mais jamais de polyarthrite chronique évolutive évidente cliniquement.

c. - Anticorps anti-nucléaires

Leur recherche par immunofluorescence a été faire dans 26 cas, et nous n'avons trouvé que 5 positivités, en général faibles, avec dans un seul cas un aspect moucheté du noyau. Etant donné l'âge des malades, cette fréquence n'est pas significative (97).

d. - Anticorps de Wasserman

Sur 26 tests sérologiques syphilitiques classiques, il existe deux fois une activité anti-complémentaire et jamais de positivités.

Nous n'avons pas recherché systématiquement l'existence d'anticorps anti-thyroïdiens, d'anticorps typhiques chez le vacciné, et nous n'avons pas dosé les iso-hémagglutinines et les anticorps "salins" anti-Rh.

II. - Discussion

Parmi les anticorps 19 S, ce sont donc les agglutinines froides et les anti gammaglobulines qui sont le plus souvent rencontrées à des taux pathologiques dans la macroglobulinémie de

---

(1) La recherche du facteur rhumatoïde a été faite dans le laboratoire de Monsieur le Pr. Agrégé F. Kahn et dans celui de Monsieur H. Fudenberg.

Waldenström.

Certains auteurs après Schubothe assimilent la maladie des agglutinines froides à la maladie de Waldenström. En effet, dès 1954, Schubothe (160) mettait en évidence l'existence de pics à l'électrophorèse dans des cas de maladies des agglutinines froides, et identifiait par l'ultra-centrifugation, la nature macroglobulinémique de ces "paraprotéines".

Christenson et Dacie en 1957 (48) trouvent dans presque tous les cas (9/10) où les agglutinines froides sont à des taux supérieurs à 8 000 un pic protéique anormal , mais quand le taux est inférieur à cette limite, ou quand il s'agit d'élévations secondaires à une maladie virale, ou à des lymphomes, il n'y a pas de "paraprotéine" visible. Cependant ces auteurs notent une exception dans un cas de réticulosarcome. C'est aussi Christenson (49), la même année qui montre que le pic protéique porte bien l'activité agglutinine froide.

C'est encore Schubothe, qui a eu l'idée de faire des ponctions sternales systématiques dans 12 maladies des agglutinines froides, et il observe alors les résultats suivants (160 bis) :

Dans trois cas l'infiltration médullaire lymphocytaire est inférieure à 20 %, dans 4 cas elle est entre 20 et 30 %; cependant qu'elle est 5 fois supérieure à 30 %, atteignant même une fois 95 %. Au cours de l'évolution de ces malades, il a pu observer parfois une augmentation des ganglions et de la rate (3 cas) et dans un cas, 7 ans après une première ponction sternale, normale, est apparue une leucémie lymphoïde chronique avec un envahissement médullaire massif, et 180.000 globules blancs dans le sang. Quant au chiffre de macroglobuline, il n'était jamais très élevé, mais dépassait 10 % dans 4 observations.

La maladie des agglutinines froides, est vraisemblablement le mode d'expression précoce de certaines macroglobulinémies qui ne sont reconnues que parce que la macroglobuline a une activité agglutinine froide, à un moment où la maladie est peu évoluée, et où l'infiltration est difficile à mettre en évidence ; on conçoit donc que la maladie puisse être améliorée par le chlorambucil donné à dose continue (133).

Nos cas d'anémie hémolytique avec présence d'anticorps anti-I ou anti-i ont en général une infiltration lymphoïde limitée. Ils posent un problème plus difficile que la maladie des agglutinines froides, car il existe une discordance frappante entre le grand pic de macroglobuline et le titre peu élevé de l'anticorps 19 S.

On trouve dans la littérature mention de l'association assez fréquente d'une macroglobulinémie de type Waldenström et d'un facteur rhumatoïde en général asymptomatique (111, 109, 150). Encore convient-il de distinguer les cas où le facteur rhumatoïde est trouvé à un taux très élevé, et où on peut penser que tout le pic de macroglobuline porte l'activité rhumatoïde et les observations dans

lesquelles le taux de facteur rhumatoïde est peu élevé, et celles où les auteurs décrivent des symptomes rhumatismaux en l'absence d'activité rhumatoïde (92).

C'est dire que l'analyse de la littérature doit être faite sur ce plan d'un oeil critique, car de nombreuses erreurs peuvent intervenir : en dehors de l'âge avancé des malades, qui limite la valeur de cette constatation, Allen (4) signale la découverte fréquente d'antiglobulines humaines chez des polytransfusés, et Kunkel (112), en dehors des fausses macroglobulines dues au complexe gammaglobuline-facteur rhumatoïde, décrit des complexes de globulines 7 S ayant des constantes de sédimentation entre 9 et 17 S et revêtant à l'ultra-centrifugation un profil caractéristique.

Une autre difficulté est soulevée par les cryoglobulinémies mixtes, chez des malades dont la cryoglobuline est due à une précipitation à froid d'un facteur rhumatoïde IgM et d'IgG. Il s'agit là d'un cadre encore difficile à préciser, car dans certains cas, l'IgM isolée est de type homogène avec un pic (55). Peut-être s'agit-il là encore de macroglobulinémie de Waldenström débutante.

Waldenström (184) a étudié systématiquement un certain nombre d'anticorps dans 31 cas de macroglobulinémies. Dans un cas, une réaction de Wasserman était positive, mais il n'a pas été pratiqué de test de Nelson. Dans 10 % des cas existait une activité agglutinine froide, une fois, il a trouvé un titre d'anti-streptolysines à 1/400. Enfin il note une positivité du test de Waaler Rose dans 3 cas, dont un seul symptomatique. Il pense que ce type de macroglobulinémie est très différente de ce qu'on appelle la macroglobulinémie de Waldenström, et observe dans un des cas une diminution spontanée de la protéine anormale.

CHAPITRE VII

I. - EVOLUTION ET TRAITEMENT

A. - Causes de la mort

Ce problème est d'autant plus difficile à considérer :

1. - qu'il s'agit souvent de sujets âgés, atteints de diverses affections dont il serait excessif d'attribuer la responsabilité à la seule macroglobulinémie,

2. - que l'évolution terminale se passe souvent hors de l'hôpital, dans des conditions qui resteront obscures,

3. - enfin, nous ne disposons que de neuf autopsies pour vingt trois malades décédés.

Nous mettrons à part dans cette étude le cas de A.G., qui s'est suicidé quelques mois après la découverte de son affection, et celui de F.P. qui a été perdu de vue.

C'est parfois un tableau d'infection foudroyante, tuant le malade en quelques jours, parfois même en quelques heures. Par exemple, E.S. entre à l'hôpital avec 39° et meurt le lendemain : l'hémoculture montre un pyocyanique.

Ailleurs il s'agit de complications hémorragiques, comme G.B. qui, entré à l'hôpital avec 38°, une gorge rouge et des céphalées, meurt 2 jours plus tard dans un syndrome hyper-thermique ; et à l'autopsie on découvre des hémorragies diffuses intéressant les muqueuses digestives et les surrénales.

L'autopsie révèle la cause de la mort chez un autre malade, J.K., qui avait un infarctus pulmonaire.

Il est absolument impossible de se prononcer sur la façon de mourir des autres malades.

Ces complications terminales, infectieuses, hémorragiques ou métaboliques, ne sont que les modes d'expression différents de la déchéance terminale, qui s'étend sur plusieurs mois et se manifeste

en général par une cachexie croissante, des oedèmes, souvent une diarrhée profuse, une grande asthénie et une sorte d'état de désintéressement et d'indifférence. Quels sont les mécanismes physiopathologiques de ces états ? Il ne semble pas que la macroglobuline ait tendance à augmenter quantitativement dans cette phase évolutive ; nous ne croyons guère au coma para protéinaemicus décrit par Wuhrmann et partageons le septicisme de Kappeler à ce sujet. Le chiffre d'albumine a parfois tendance à baisser en fin d'évolution, mais pas dans des proportions qui puissent expliquer de profondes modifications cliniques et il est certains malades qui vivent parfaitement bien avec des chiffres d'albumine apparemment très bas, par exemple M. Li. et E. G. (nous avons vu cependant les réserves qu'il faut formuler à propos de certaines hypoalbuminémies, en particulier celles où il y a une discordance entre les données de l'ultracentrifugation et celles de l'électrophorèse sur papier).

L'autopsie nous a réservé des surprises dans 2 occasions : L. C. avait des altérations lymphatiques digestives certainement responsables de son grand syndrome de dénutrition et de la stéatose hépatique terminale ; on peut se demander si d'autres malades, qui avaient des diarrhées importantes en phase terminale, n'avaient pas aussi une entéropathie exsudative ou un trouble de l'absorption expliquant leur déchéance finale. L. D. avait une amylose massive qui parait bien s'être développée en fin d'évolution, puisqu'elle n'existait pas sur des ponctions biopsies hépatiques antérieures.

Ce fait nous invitera dans le futur à rechercher une amylose, non pas une seule fois au cours de l'évolution de la maladie, mais de façon répétée, et en particulier chez les malades qui se cachectisent.

En définitive, il nous parait qu'il n'y a pas une façon de mourir univoque de ces malades, mais de nombreuses causes différentes, dont beaucoup sont communes à toutes les maladies hématologiques.

B. - Evolution non traitée

Cette éventualité était la règle, il y a quelques années, quand ces malades n'étaient pas traités, ou que l'on essayait chez eux des chimiothérapies durant des périodes très brèves. C'est parmi ces observations anciennes que nous trouvons les rares complications hémorragiques terminales que nous ayons observées : ce fut le cas pour M. B.

Il est des malades qui supportent parfaitement bien des macroglobulinémies élevées ; nous prendrons, comme type de ce genre d'évolution, M. T. qui n'a reçu aucun traitement durant 4 ans, cependant que la macroglobuline s'élevait jusqu'à 70 g. par litre. Il n'éprouvait cependant pas le besoin de consulter, menait une vie normale, marquée seulement par des hémorragies minimes, et n'avait reçu pour tout traitement que quelques transfusions à la sui-

te d'une hémorragie dentaire. Il est difficile de comprendre pourquoi cet homme de la soixantaine supportait aussi bien un taux de macroglobulinémie supérieur à celui qui s'accompagnait chez des hommes jeunes comme M. P. ou comme D. S. de complications hémorragiques importantes et pour le dernier de complications sensorielles. L'évolution spontanée réserve des surprises et dernièrement nous avons eu des nouvelles excellentes d'un malade perdu de vue depuis 8 ans, et qui avait à cette époque plus de 30 grammes de macroglobuline (Malade non inclu dans ce travail).

Enfin, nous avons vu que la plupart de ces malades se cachectisent, souvent lentement avant de mourir.

Il est des cas où l'allure parait d'emblée évolutive : ainsi J. B. est mort très rapidement après l'installation de douleurs, de polyadénopathies fébriles, d'atteinte de l'état général.

Cette évolutivité de la maladie hématologique peut apparaitre secondairement dans des formes d'allure paisibles, mais personnellement nous n'avons observé cette éventualité que dans des cas qui avaient été préalablement traités.

C. - Une rémission spontanée est-elle possible ?

On peut se poser la question à propos de R. D. En effet cet homme, entré à l'hôpital avec plus de 50 grammes de constituants lourds, n'en avait plus que 4 grammes 19 jours plus tard, et la chute du chiffre de protides totaux a été encore plus rapide puisqu'en 6 jours ils avaient diminué de 40 grammes.

Trois évènements s'étaient produits dans l'intervalle : l'institution d'une forte corticothérapie, la survenue d'un ictère transitoire et une infection pulmonaire grave. Nous avons trouvé dans la littérature quelques faits qui sont peut être de nature à éclairer cette observation.

Ossermann (139) a décrit récemment l'apparition chez un malade, lors de la prise de gantrisine pour la 2ème fois, d'une agranulocytose avec anémie, d'une plasmocytose médullaire, d'un pic à l'électrophorèse évalué à 26 g, et d'une protéinurie de Bence Jones. Trois mois plus tard, survient un ictère par hépatite probablement sérique, et on constate alors une normalisation de la moëlle, une diminution des gamma globulines et une disparition de la protéinurie. L'auteur se demande s'il s'agit d'une rémission ou d'une guérison.

Cohen (52) a observé un malade qui avait depuis de nombreuses années un pic protéique, une accélération de la vitesse de sédimentation et une protéinurie, et qui, à l'occasion d'une hépatite, parait contrairement au malade d'Ossermann, avoir majoré sa macroglobulinémie.

L'autopsie a montré des lésions typiques d'hépatite sub-

aiguë et par des techniques d'immunofluorescence, Cohen a mis en évidence la présence de cellules secrétant la macroglobuline dans le foie de topographie identique à celle observée par la même technique dans des cas d'hépatite subaiguë semblable pour les cellules sécrétant les globulines 7 S. L'auteur pense avoir à faire dans ce cas, à une macroglobuline secondaire à une hyperplasie réactionnelle.

On peut imaginer que notre malade, qui comme celui de Cohen, avait certainement des anomalies protidiques antérieures, a fait une hépatite, soit post transfusionnelle, soit secondaire à une thérapeutique (Ce malade avait fait auparavant de nombreux accidents à des thérapeutiques diverses) ; hépatite qui se serait compliquée d'aplasie. Il a eu alors une augmentation massive et réactionnelle de sa production de macroglobuline monoclonale, en lieu et place des très importantes hyperglobulinémies 7S polyclonales observées dans certains cas identiques cliniquement, en particulier au cours d'accidents de sensibilisation à une thérapeutique (Robertson, De Gennes).

On comprendrait mieux alors le retour de la macroglobuline à une quantité normale parallèle à la guérison de l'hépatite, cependant que persiste le pic anormal, expression peut-être d'un trouble génétique.

Il existe une autre façon d'envisager le problème posé par ce malade, qui est de rattacher la rémission à l'utilisation de cortancyl à forte dose. Il ne s'agirait plus d'une évolution spontanée, mais d'une évolution induite par la thérapeutique.

Marchal (121) rapporte sous le nom de leucose plasmocytaire avec macroglobulinémie, l'histoire d'un homme jeune, atteint brutalement d'une affection comportant de volumineuses adénopathies, des troubles de l'état général et un subictère sans notion semble-t-il de prise médicamenteuse antérieure ou d'affections particulières dans ses antécédents. Il est hospitalisé presque immédiatement ; on découvre une leucocytose à 18.000 avec plasmocytose périphérique (26 %) et médullaire (25 %). Le squelette est normal. Sous une forte dose de cortancyl (90 mg), la rémission clinique s'installe en 8 jours, mais la plasmocytose persiste. Les anomalies protidiques sont caractéristiques d'une macroglobulinémie, avec présence d'un pic identifié par l'immuno électrophorèse et représenté à l'ultra centrifugation par 20 % de constituants lourds. Il n'est pas sans intérêt de noter qu'il existait une importante augmentation des globulines 7 S (35 %) ce qui était aussi le cas chez R.D. (14 %, soit 16,5 g.).

Trois jours après sa sortie de l'hôpital, survient une hémolyse aiguë, avec température à 40°, collapsus et subictère. Ce malade mourant, reçoit alors une corticothérapie massive et il se rétablit en quelques jours. Toute anomalie sanguine et médullaire disparaissent, il n'y a plus de pic à l'électrophorèse et l'immuno électrophorèse est normale (Dr Fine). Trois mois plus tard, rechute à la fois plasmocytaire et protéique, avec réapparition du

pic de macroglobuline. Le malade meurt rapidement malgré une corticothérapie massive. A l'autopsie, on trouve une infiltration diffuse constituée de cellules plasmocytaires et réticulaires malignes intéressant pratiquement tous les organes, mais il n'y a pas de lésions osseuses.

Il existe enfin dans la littérature des diminutions spontanées - voire des disparitions - de la macroglobulinémie. Bothier (26) a observé une diminution en quelques mois du taux de constituants lourds de 17 % à 3 %. Seligmann (170) a vu disparaître complètement une macroglobulinémie asymptomatique, chez la mère d'un de ses malades Waldenström (185) rapporte l'observation d'une femme de 70 ans chez laquelle on découvre une cryoglobulinémie, un pic de globulines à 60 g. et une activité rhumatoïde très positive. Il considère à cette époque, malgré le caractère monoclonale de la macroglobuline, qu'il s'agit probablement d'une maladie du collagène. A l'âge de 80 ans, cette malade est très bien portante ; sa globuline pathologique a pratiquement disparu de façon totalement spontanée. Deux ans plus tard, la biopsie d'un ganglion est interprétée soit comme un réticulosarcome, soit comme une maladie de Hodgkin, mais une partie du ganglion était préservée. Pour Waldenström, ce cas représente la seule exception à la règle, constante dans son expérience en 1965, suivant laquelle la protéine pathologique ne disparait ou ne diminue jamais spontanément. Il ajoute que le titre élevé de facteur antigamma-globulines de cette maladie lui parait un argument suffisant pour la faire entrer dans un groupe de malades à évolution plus bénigne et ne devant pas être traités trop activement. Notre malade R.D., avait aussi un facteur rhumatoïde.

D. - Action des thérapeutiques

Jusqu'en 1963, les thérapeutiques qui ont été employées ont été très diverses, et aucune attitude systématique n'a été adoptée. Quelques points intéressants sont à retenir : l'effet du cortancyl, donné en règle à petite dose, est souvent bénéfique sur l'anémie, l'asthénie et l'état général. Ceci est à rapprocher de la fréquence déjà signalée d'une note hémolytique dans la génèse de l'anémie. Ainsi F.P., que des transfusions répétées n'arrivaient pas à améliorer, a vu son anémie se corriger sous une corticothérapie modérée.

De même, il semble que le cortancyl améliore les troubles hémorragiques. En dehors de R.D. et peut-être de F.C., nous n'avons pas vu de baisse de la macroglobulinémie sous cortancyl, observée par contre par Bothier.

Il faut dire que le cortancyl est le plus souvent associé à d'autres thérapeutiques, si bien qu'il est difficile de se faire une idée sur son efficacité propre.

La radiothérapie, employée a eu un succès complet à

plusieurs reprises sur les adénopathies et une fois sur une localisation cutanée. Par contre, on ne peut rien dire de son action sur la macroglobulinémie car aucune électrophorèse n'a été pratiquée à cette époque. Waldenström (183) cite le cas d'un de ses malades, dont le diagnostic histologique sur un prélèvement ganglionnaire, était celui d'hyperplasie gigantofolliculaire avec une possible dégénérescence sarcomateuse. Une radiothérapie splénique, associée à vrai dire à des corticoïdes, a entrainé une disparition de la splénomégalie, des ganglions (?), et une diminution des globulines sériques de 40 g à 25 g. De tels faits sont exceptionnels, mais ils doivent être gardés en mémoire, car il ne parait pas absurde de tenter une radiothérapie, voire une cobaltothérapie, dans les formes d'allure localisée, avec envahissement médullaire discret. Nous adopterions volontiers cette attitude, en cas de splénomégalie, pratiquement isolée. Ce serait d'ailleurs un moyen de savoir si dans ces cas, il existe ou non une infiltration splénique par des cellules sécrétrices.

Enfin tous les auteurs sont d'accord pour s'adresser à la radiothérapie en cas de localisations cutanées ou osseuses, où elle calme généralement les douleurs.

Trois de nos malades ont été splénectomisés pour une anémie hémolytique avec splénomégalie (l'existence d'une forte séquestration splénique n'a été vérifiée isotopiquement que chez F.C.). L'effet sur l'anémie a été radical dans tous les cas et on a pu interrompre le cortancyl qui équilibrait d'ailleurs difficilement 2 de ces malades. Du jour au lendemain, les transfusions n'ont plus été nécessaires. Nous avons vu l'évolution des anticorps dans un chapitre précédent.

Par contre, nous n'avons noté aucune action sur la macroglobulinémie, contrairement à Mackay qui a observé une disparition du constituant anormal dans un cas similaire.

En dehors de l'intérêt physio-pathologique qu'elle présente, la plasmaphérèse reste un traitement uniquement symptomatique aux indications et aux effets limités à certaines complications de la maladie (53) : Syndrome hémorragique grave, complications oculaires et coma para-protéinémique. La plasmaphérèse de D.S. était ainsi nécessitée par ses complications oculaires.

Toutes les chimiothérapies ont été essayées dans la maladie de Waldenström. Certains ont employé avec succès la moutarde azotée. D'autres le Cyclophosphamide, et Bouroncle (30) l'a utilisé chez 3 malades dont l'amélioration clinique a été nette, avec disparition de l'infiltration, correction de l'anémie (et, dans un cas, de la thrombopénie) et diminution de la macroglobuline qui n'était pas extrêmement élevée au départ (Cas 1 : diminution de 15 à 10 g en 4 mois ; Cas 2 : de 8 à 2 g. en plus d'un an. Cas 3 : de 23 à 13 g. en 7 mois).

Durant toute une période, nous avons essayé le Melphalan, suivant une posologie, abandonnée depuis lors, par cures discontinues de 50 à 70 mg en 5 à 7 jours (175 bis, 17). Les résultats méritent d'être signalés (cf. courbes 2, 3, 4), car ils se sont manifestés rapidement :

Par exemple G.B., en deux mois, a été transformé au point de vue état général, et son pic de gammaglobulines est descendu de plus de 60 g à 20 g. Ceci n'a pas empêché la rechute 8 mois plus tard, et la mort. R.H. aussi a réagi très favorablement à une cure de Melphalan, avec très grande amélioration subjective et baisse du pic de 70 à 30 g. Dans le cas de A.L. nous avons des résultats d'ultra centrifugation avant et après traitement qui montrent une baisse de la macroglobuline de 37 à 10 g. Est-ce une coïncidence si dans ces deux cas l'évolution a pris par la suite un tour nettement défavorable, réalisant un véritable virage vers la malignité - 2 ans plus tard dans le premier cas, immédiatement dans le 2ème - avec, comme nous le verrons, un retour à la normale de la macroglobulinémie au point de vue quantitatif, et une persistance du pic. M.P. a par contre été peu influencé par le Melphalan ; G.L. et M.M. n'en ont tiré aucun bénéfice. Dans tous les cas, où ce traitement a été efficace l'effet n'a été que passager, et une rechute est intervenue rapidement. Nous n'avons pas l'expérience de l'utilisation de ce médicament en traitement continu et à dose moindre, comme est donné le chlorambucil. Waldenström a obtenu des succès avec ce mode de traitement.

Avant 1961, le chlorambucil avait été essayé dans de nombreux cas, par analogie avec la leucémie lymphoïde chronique, mais presque toujours en cures courtes de quelques mois. C'est Bayrd (12) qui en 1961, a attiré l'attention sur l'intérêt des traitements prolongés.

Dans 4 cas traités par le chlorambucil seul durant des périodes dépassant un an, il observe une transformation de l'état clinique, une remontée très rapide de l'hémoglobine, et une baisse plus lente du pic gamma globulinémique, parallèle à une remontée de l'albumine ; enfin, la moëlle se normalise.

Nous avons obtenu des résultats identiques chez plusieurs de nos malades : M.T. mis au chlorambucil à la dose de 6 mg par jour, associé à une discrète et passagère corticothérapie (15 mg de cortancyl), sent rapidement une amélioration subjective qui lui permet de reprendre un travail. En 4 mois, son chiffre de globules rouges, qui était constemment au dessous de 3 millions, remonte progressivement à 4. Un an après le début du traitement, il n'a plus que 21 g. de constituants lourds, et 2 ans après 6 g. Le fond d'oeil s'est normalisé et la discrète tendance hémorragique a disparu. L'infiltration médullaire, jugée par des ponctions, n'existe plus. Enfin le foie très gros à l'époque où le chiffre de macroglobuline sérique s'élevait à 40 g./litre, a repris une taille normale(c.5) Une telle évolution plaide en faveur du traitement de ces malades dans tous les cas, car il permet d'obtenir une amélioration clinique

remarquable, il est parfaitement toléré, et ne nécessite une surveillance en milieu spécialisé que de loin en loin. Parfois l'effet observé est encore plus démonstratif : M. Li. a été transformée en trois mois, par un traitement associant 8 mg de chlorambucil à 30 mg de cortancyl. La rémission obtenue était totale sur le plan hématologique et protéique, avec une diminution du pic de gamma globulines de 85 g./litre à 25 g./litre (12 g. de constituants lourds à l'ultra centrifugation) (cf. courbe 6). C. A., traité maintenant depuis plus de 2 ans, a été lui aussi considérablement amélioré : Le pic de gammaglobulines est descendu très progressivement en 11 mois de 60 g./litre à 30 g./litre (15 grammes de constituants lourds à l'ultracentrifugation). En même temps, les conséquences de l'hyperviscosité sur le plan oculaire disparaissent, et il n'était plus nécessaire de transfuser ce malade. Cependant, depuis plus d'un an, cet homme qui va très bien, garde un chiffre de constituants lourds toujours identique et nettement pathologique. Le taux des 7S anormalement bas au début du traitement, n'est pas remonté et même la chute s'est accusée (2 g/litre de 7S au lieu de 4 g/litre). Cette inefficacité du traitement sur les taux des 7S a été observée chez d'autres malades. (Courbe 8)

Le traitement a parfois des résultats beaucoup moins brillants. Récemment, nous avons interrompu le chlorambucil de D. S., qui en prenait depuis 14 mois, car son pic de gamma globulines restait au dessus de 100 grammes par litre. Quatre autres malades n'ont pas été influencés par des cures de plus d'un an, sans que l'on comprenne les raisons de cette résistance apparante. Néanmoins chez ces sujets, une action thérapeutique rapide n'étant pas, comme chez D. S., nécessaire, nous continuons le même traitement.

Il est à remarquer que deux d'entre eux (A. D. et J. D.) ont des formes qui nous paraissent à la fois très peu évoluées et peu évolutives. La première ayant été découverte fortuitement et l'autre à l'occasion d'une hémolyse. En résumé, 9 malades ont été traités par le chlorambucil durant au moins un an, avec les résultats suivants :

Effet du traitement prolongé par le chlorambucil

Nombre de malades traités	Echecs	Succès
9	5	4

Il faut noter parmi les échecs, un cas probablement insuffisemment traité (M. P.) et un cas où les doses sont limités par une pancytopénie périphérique très marquée (G. L.). Enfin, nous n'avons pas la preuve formelle que A. D. prend son traitement.

Enfin, chez 2 malades mis récemment au traitement (M. Li., E. G.), nous avons eu un effet spectaculaire du traitement.

Bayrd a publié récemment (13) les résultats observés chez 9 malades traités de façon continue par le chlorambucil :

tous ont éprouvé une amélioration subjective, parallèlement à la remontée de leur chiffre d'hémoglobine. Huit ont eu une baisse appréciable du taux de la protéine anormale. La plus longue rémission obtenue pour l'instant est de 5 ans : Trois malades ont interrompu leur traitement ; ils ont tous rechuté, respectivement après 3 mois, 12 mois et 36 mois. Bayrd note que les malades non traités meurent en général en 4 à 5 ans, mais il a une survie de 18 ans, dont 10 ans sans symptomes et un cas asymptomatique depuis 8 ans.

L'expérience actuelle de la plupart des auteurs concorde donc avec la nôtre quant à la nécessité d'un traitement prolongé et continu de ces malades, avant de conclure à l'inefficacité d'une thérapeutique.

Celle-ci doit être choisie en fonction de son absence de toxicité, de façon à pouvoir être donné à dose liminaire sans interruption. Notre expérience du chlorambucil nous a montré que son action extrèmement progressive s'associe à une tolérance excellente. Par contre, quand après un essai prolongé d'un an et demi, on n'a obtenu aucune action, on aura recours à une autre chimiothérapie. Le problème des formes histologiquement particulières de la maladie est, à notre avis, à traiter à part.

II. - PRONOSTIC ET FORMES HISTOLOGIQUES

A. - Evolutivité maligne d'emblée - Plasmocytomes diffus

Nous avons l'exemple de deux plasmocytomes diffus, G. B. et L. R. qui ont commencé tous deux brutalement et sont morts moins de 2 ans après le début clinique. D. S. par contre, malgré une infiltration médullaire typiquement plasmocytaire, n'a pas de signes osseux et présente contrairement aux deux précédents une infiltration splénique et ganglionnaire. Seule l'évolution dira, si il appartient au même groupe nosologique.

Schaub (156) avait déjà signalé le mauvais pronostic qui s'attachait à ces formes. La revue de la littérature que nous avons fait à ce sujet confirme cette impression. (Notons à ce propos que nous avons bien entendu éliminé du cadre des plasmocytomes diffus avec macroglobuline, toutes les observations de la littérature, qui comportaient des constituants lourds de constante de sédimentation inférieure à 15S. Heremans (101) et Imhof (103), ont montré qu'il s'agissait de myélomes avec des globulines IgA polymérisées. D'autres observations ont été classées comme myélomes, parce qu'elles comportaient une lyse osseuse, avec tassements vertébraux, ce qui nous parait un critère insuffisant, étant donné la relative fréquence avec laquelle nous avons observé ces signes dans des infiltrations typiquement lymphocytaires).

Cependant, on reste frappé par des cas de plasmocytomes indiscutables, comme celui de Adner (3) qui meurt en moins d'un an, celui de Wanner (189) qui meurt dans le même délai, celui de

Bothier (126) et celui de Raynaud (147) d'allure très évolutive, le cas n° 4 de Riva qui est mort en 9 mois et se présentait histologiquement comme un myélome à tendance réticulo-sarcomateuse. Rappelons enfin l'observation de Marchal (121) qui s'est caractérisée aussi par une évolution très rapide.

D'autres formes apparaissent graves et évolutives d'emblée, bien qu'elles aient un support anatomique différent. C'est par exemple E.S. qui est mort en moins d'un an, et se présentait à l'autopsie comme un réticulosarcome diffus avec des plages plasmocytaires. (On sait la difficulté qu'ont les anatomo-pathologistes à différencier un plasmocytome immature d'un réticulo-sarcome). Nous hésitons à mettre l'étiquette de réticulosarcome à J.B. en l'absence de confirmation hi stologique bien que, l'allure clinique et la cytologie ganglionnaire plaident en faveur de ce diagnostic. Il est mort en un an.

B. - Evolution en 2 temps - Réticulosarcomes

Parfois l'évolution semble se faire en deux phases différentes. C'est par exemple le cas de P.J., elle avait certes au départ un réticulosarcome, mais moyennant deux séances de radiothérapie très limitées, elle s'est bien portée durant près de 9 ans, et c'est seulement la dernière année que sont apparus des signes d'évolutivité très importants, avec des douleurs articulaires, une atteinte de l'état général, un prurit, et une véritable efflorescence de très gros ganglions dans toutes les aires ganglionnaires.

R.H. a une histoire plus particulière ; il avait depuis plus de trois ans une macroglobulinémie sans caractère spécial, en dehors de tassements vertébraux multiples, traitée avec succès par 3 cures de Melphalan, d'effet cependant transitoire sur le taux de macroglobuline. Il a alors reçu du chlorambucil pendant 2 mois 1/2 ; cette dose a été suffisante pour amener le pic globulinique de 80 g. à 37 g. en deux mois, la diminution paraissant continuer même après l'arrêt du traitement. En fait, le constituant lourd restait à 19 g par litre et par contre les 7S globulines s'effondraient en l'espace d'un an, tandis qu'apparaissait une hyper α 2 globulinémie. C'est alors qu'est apparue une modification radicale du tableau clinique, avec atteinte de l'état général, amaigrissement, adénopathies diffuses. La cytologie médullaire et ganglionnaire montrait la présence en amas de cellules réticulaires nucléolées et dystrophiques, évoquant un réticulosarcome, à côté d'éléments lymphocytaires et de plasmocytes. La biopsie ganglionnaire confirmait le diagnostic en montrant cote à cote une prolifération réticulo-sarcomateuse et lymphocytaire (photo n° 3) avec présence de plasmocytes. De même sur la biopsie médullaire, on voyait d'assez nombreuses cellules blastiques. Le malade est mort 3 mois plus tard.

A.L. a une évolution encore plus rapide et il est difficile de dire si elle s'est faite en un temps ou en 2 temps. En effet,

si le début a été brutal, marqué d'emblée par des douleurs et de la fièvre, dans l'étiologie de laquelle, la tuberculose jouait certainement un rôle, l'histoire de ce malade peut cependant se schématiser ainsi.

Dans un premier temps, infiltration splénique et ganglionnaire, objectivée en particulier par la lymphographie, et macroglobulinémie importante à côté d'une augmentation des globulines 7S. Sous un traitement par le Melphalan, la splénomégalie régresse définitivement, les adénopathies profondes disparaissent, les constituants lourds diminuent de 27 grammes, cependant que les 7S restent élevés. C'est alors que des biopsies de ganglions superficiels montrent un aspect de Hodgkin sarcome. Depuis 2 ans, l'évolution se fait d'un seul tenant vers la diffusion en particulier osseuse du processus sarcomateux. Nous craignons que brusquement l'allure de la maladie ne s'accélère encore. Notons que comme R.H., il a une sensibilité aux thérapeutiques très particulières.

Dans la littérature, il est peu fait mention de ces évolutions que l'on pourrait appeler en deux temps.

Wanebo (188) rapporte cependant une observation qui rappelle beaucoup celle de R.H. Chez un homme de 66 ans, découverte d'une macroglobulinémie de Waldenström à l'occasion d'une fatigue. L'examen montre une splénomégalie importante, une leucocytose avec inversion de la formule sanguine et une infiltration lymphocytaire de la moëlle. Il n'y a pas de biopsies ganglionnaires de départ. Sous chlorambucil, la splénomégalie disparait, la numération formule se normalise et l'infiltration médullaire régresse. Enfin l'électrophorèse sur papier ne montre plus d'anomalies et restera normale. Il n'y a pas eu d'ultracentrifugations. Ultérieurement, apparaissent des complications infectieuses, puis une atteinte de l'état général ; dans la rate, à nouveau hypertrophiée, présence à côté des lymphocytes de 5 % de grandes cellules réticulaires nucléolées assez bleues. Sous cobaltothérapie, la rate revient à son volume normal ; après 3 ans d'évolution, apparition pour la première fois d'adénopathies et de fièvre ; la lymphographie, la biopsie médullaire et une biopsie ganglionnaire révèlent l'existence d'un réticulo-sarcome. Deux mois plus tard, le malade meurt; à l'autopsie on trouve des nodules sarcomateux dans la rate et dans le foie et des adénopathies sarcomateuses généralisées. L'auteur se pose le problème d'une dédifférentiation des cellules lymphoïdes, perdant la possibilité de sécréter des macroglobulines. Il imagine que tout se passe comme une transformation aiguë de leucémie myéloide chronique. Dans cette observation, deux points nous ont particulièrement intéressé ; la très grande sensibilité au chlorambucil, avec absence de rechute de la macroglobulinémie à l'arrêt du traitement et la présence dans la rate, un an avant la diffusion apparente du processus sarcomateux de quelques cellules réticulaires nucléolées.

Nous avions fait la même constatation chez R.H. 2 ans 1/2 avant la modification du tableau clinique.

Rappelons enfin l'observation de Waldenström (185) où une disparition presque complète et spontanée d'une très importante macroglobulinémie pathologique, a précédé de peu la découverte d'un réticulosarcome, alors que la malade évoluait de façon quasi asymptomatique depuis 11 ans.

Certains auteurs signalent l'hétérogéinité de la prolifération cellulaire chez un même malade et parfois dans le même organe. Zollinger reproduit un ganglion du malade n° 4 de Riva qui montre exactement le même aspect que celui de R.H. en fin d'évolution, avec une prolifération en partie réticulosarcomateuse, et en partie lymphoplasmocytaire. Dutcher (69, 192) décrit l'autopsie d'une malade qui présentait une infiltration splénique, ganglionnaire, hépatique, médullaire et rénale lymphocytaire, mais il trouve en outre dans la rate et dans les ganglions, quelques grandes cellules réticulaires anormales, dans le cerveau, en dehors d'un infiltrat identique à celui des autres organes, deux tumeurs formées exclusivement de cellules réticulaires dysmorphiques.

Si nous rapprochons ces faits de l'aspect histologique de la maladie, dont l'aspect fondamental est à notre avis dans la plupart des cas un polymorphisme cellulaire, plus visible en cytologie qu'en histologie, avec la présence fréquente de cellules jeunes, parfois réticulaires, parfois cellules blastiques totalement indifférenciées, nous pensons qu'il est trois interprétations possibles :

1. - Il s'agit de la coexistence de deux hémopathies malignes, rappelant l'association d'un réticulo-sarcome et d'une leucémie lymphoïde chronique décrite sous le nom de Syndrome de Richter (117), ou celle, que nous avons observée deux fois, d'un myélome et d'une leucémie lymphoïde chronique (183).

2. - On peut imaginer aussi que, durant plusieurs années, la prolifération cellulaire reste bien contrôlée, à la limite de la malignité, avant de se décompenser brusquement. On expliquerait ainsi que la maladie puisse réaliser toute une gamme d'aspects, de la macroglobulinémie asymptomatique au réticulo-sarcome très évolutif.

3. - On peut concevoir enfin par analogie avec les hypothèses actuelles sur la maladie de Hodgkin, qu'il existe dans la maladie de Waldenström deux populations cellulaires distinctes : des cellules néoplasiques d'une part en très petit nombre au début, et une prolifération cellulaire dont certaines sécrétantes, véritable réponse de l'hôte à l'agression. Cette sécrétion n'est-elle pas un mode de défense de l'organisme ? Sa disparition n'est-elle pas le prélude à l'invasion par le processus néoplasique. Cette réaction de défense prendrait le caractère particulier d'une sécrétion de globuline monoclonale chez certains individus prédisposés génétiquement. Quoiqu'il en soit, dans notre expérience, et dans celle de la plupart des auteurs, les formes qui meurent vite, ou qui se transforment avant de mourir, ont une histologie et une cytologie

particulière, réalisant des aspects de plasmocytomes, de réticulosarcomes (81, 181), de lymphosarcomes (9). L'augmentation simultanée de plusieurs immunoglobulines coïncide semble-t-il, avec une allure plus évolutive et un processus malin plus important. L'effondrement subit de ces autres immunoglobulines annoncerait la généralisation du processus malin.

C. - Formes leucémiques

Nous avons observé une seule forme leucémique (L.C.) qui a évolué très rapidement vers la mort. Elle était cependant particulière, au point de vue cytologique, puisque jusqu'à ce jour, nous n'avons pas pu classer définitivement ses cellules, qui ne semblent pas cependant être des blastes, et au point de vue clinique, car elle a présenté une cachexie rapide, liée à des lymphangiectasies intestinales.

Par contre, tous les autres malades, avaient une leucocytose normale ou très passagèrement à 20.000 (7 cas).

Certaines observations de la littérature ressemblent, à celles de L.C., par les atypies cellulaires, et la présence de plasmocytes circulants (83), quand elles ne réalisent pas un tableau de leucémie à plasmocytes (121, 189). Elles apparaissent beaucoup plus graves que celles de leucémies lymphoïdes typiques (114, 26, 34, 62, 76, 78, 85, 114, 148, 155, 176) dont le seul point particulier est la lymphocytose circulante massive.

Plutôt que d'opposer formes leucémiques et aleucémiques, il parait intéressant de comparer, formes monomorphes (comme H.M. ou A.G.) et formes polymorphes, pour essayer d'établir un pronostic. Cette étude n'est encore qu'à son début, et nous ne pouvons pas encore en tirer de conclusions.

Pour aller plus loin dans l'établissement d'un pronostic, plus rigoureux. Il faudrait chercher, comme celà a été fait dans la maladie de Hodgkin à distinguer dans l'infiltrat les cellules invasives des cellules réactives, et dans la sécrétion protéique, celle qui est l'expression des cellules malignes, et celle qui est l'expression de la réaction de l'hôte à ces cellules.

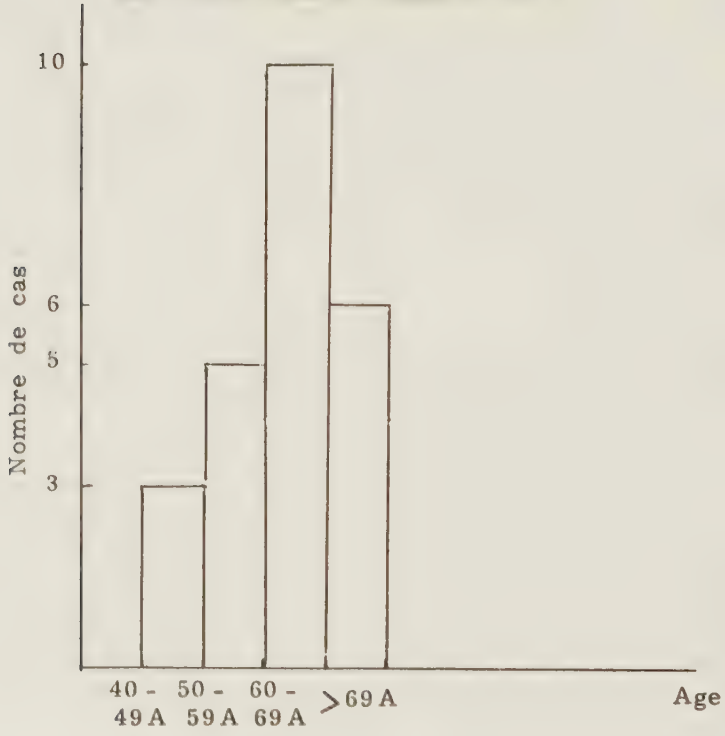
Enfin, dans tous les cas, l'attitude thérapeutique doit être prudente et sans essayer de tarir complètement la sécrétion protéique peut-être réactionnelle, on tentera, quand il apparait que le processus malin se gite dans des foyers précis (un groupe ganglionnaire, une rate tumorale), de faire une thérapeutique focalisée, cobaltothérapique par exemple, et quand la maladie est disséminée, d'employer une chimiothérapie peu agressive, au long cours.

Survie des malades à partir du premier signe révélateur

	- d'un an	1 à 2 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans	+ de 10 ans
malades encore vivants	0	5	7	2	0
malades morts	4(1)	6	9	6	2
nombre total	4	11	16	8	2

(1) Un des malades s'est suicidé

Age du décès des malades : 24 cas



OBSERVATIONS

Les malades, dont les observations sont rapportées ici, ont été adressés par leurs médecins traitants ou par d'autres services hospitaliers à la consultations de Monsieur le Professeur Agrégé Maxime Séligmann ou dans le service de Monsieur le Professeur Jean Bernard.

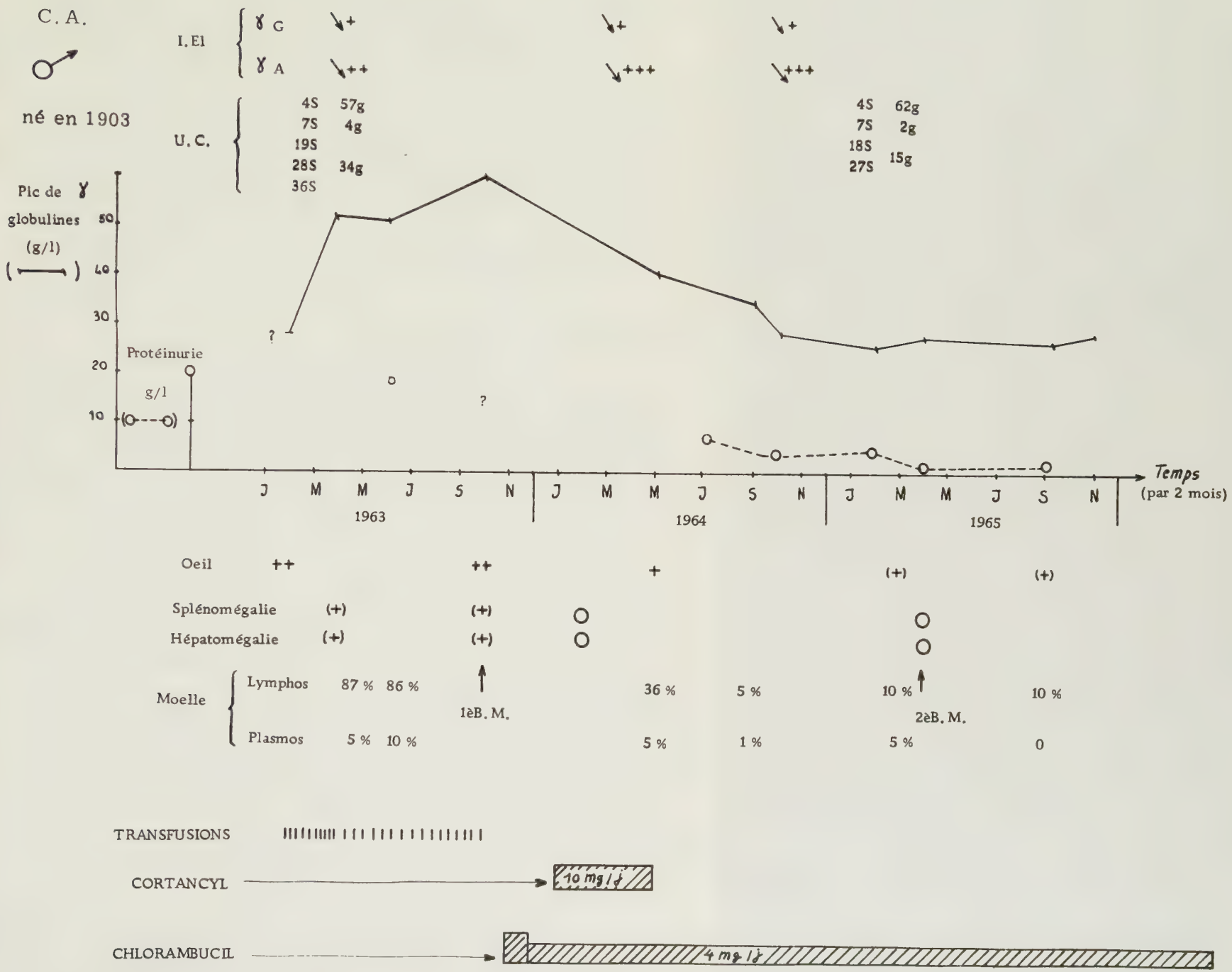
Nous remerçions tous ces médecins, les consultants qui ont reçu ces malades, et les cliniciens qui les ont suivis à l'Hôpital Saint-Louis, d'avoir mis à notre disposition leurs observations grâce auxquelles nous avons pu mener ce travail.

ABREVATIONS EMPLOYEES

Nous nous excusons d'avoir employé, dans la rédaction de nos observations, de nombreuses abrévations, de façon à condenser cette partie de notre texte.

A.F.	Agglutinines froides
B.S.P.	Brome Sulfone phtaleine (épreuve à la)
B.M.	Biopsie médullaire
E.G.	Etat général
El.	Electrophorèse
Fo.	Fond d'oeil
Fs.	Fer sérique
F.R.	Facteur rhumatoïde
Hb.	Hémoglobine
I.D.R.	Intra Dermo Réaction
I.e.l	Immuno Electrophorèse
I.g.A.	Immunoglobuline A
I.g.G.	Immunoglobuline G
I.g.M.	Immunoglobuline M
I.V.	Intra-veineux
I.V.G.	Insuffisance ventriculaire gauche
L.L.C.	Leucémie lymphoïde chronique
N.F.S.	Numération formule sanguine
P.B.H.	Ponction biopsie hépatique
P.C.E.	Polyarthrite chronique évolutive
Prot. Tx.	Protides totaux
P.S.P.	Phénol Sulfone Phtaleine (épreuve à la)
U.C.	Ultra centrifugation
U.I .V.	Urographie Intra-veineuse
V.S.	Vitesse de sédimentation.

TABLEAU EVOLUTIF N° 7



OBSERVATION N° 1 -

C ... A. - Sexe M. Cadre dans le pétrole, né en 1903.

Asthénie isolée apparue en 1959 et s'aggravant progressivement, puis troubles oculaires dûs à des hémorragies rétiniennes bilatérales qui font hospitaliser le malade à Notre-Dame du Perpétuel Secours à Levallois, en Février 1963.

On trouve alors : légère splénomégalie, anémie à 2 millions, leucopénie avec inversion de la formule, envahissement de la moëlle par 77 % de lymphocytes et quelques plasmocytes, prot. tx : 78 gr., gamma glob. 28,5 g. en pic, macroglobulinémie caractéristique à l'I.el. ; le Docteur Antoine LAPORTE pose le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström et après avoir fait une recherche d'un cancer latent qui reste négative, adresse le malade à l'Hôpital Saint-Louis en Avril 1963.

Antécédents personnels presque inexistants : 1936, intervention pour déviation de cloison nasale ; lichen plan disparu en 4 mois ; appendicectomie. 1959, électrocution modérée et brève.

L'enquête familiale clinique négative. I.el. de sa mère (78 A) : augmentation de l'I.g.M sans pic, portant les 2 types de chaînes légères. I.el. du fils (34 A) : augmentation d'I.g.G. et d'I.g.M. sans pic.

BILAN CLINIQUE : Bon E.G. ; température normale, anémie corrigée par transfusions. Le malade signale la survenue une seule fois à la suite d'une exposition au froid, d'une décoloration des mains qui deviennent froides ; le trouble cède en une 1/2 heure et est suivi d'une élévation thermique à 39° avec myalgies.
Foie : 15 cm. de la ligne mamelonnaire, rate pôle inférieur perçu, adénopathies inguinales bilatérales, d'allure banale. Enfin, ulcération de l'oreille droite datant de plusieurs mois qui cliniquement évoque déjà fortement un épithélioma spino-cellulaire (Dr S. BOULLE) et dont la biopsie en Juin 1963 confirmera le diagnostic : "épi spinocellulaire envahissant par gros boyaux souvent centrés par des globes cornés et allant en profondeur jusqu'au contact du cartilage".

Le bilan radiologique est normal, en particulier pas d'ostéoporose, pas de lésion digestive (transit du grêle non fait). Lymphographie, octobre 1963, normale.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 135, Protides totaux : 95 g., Alb. 30 gr., gamma-glob. : 52 gr. en pic, thymol 28, Kunkel-zinc 17, I.E.L. après dépolymérisation partielle par cysteine ; l'I.g.M. apparait très augmentée, diminution nette des I.g.A., modérée des I.g.G. ; ultracentrifugation, 4,7 S 60 %, 6,6S 4,4 %, 19 S 28 %, 28 S 5,4 % 36 S 2,2 % (34,25 g. de constituants lourds). I.g.M. Type K. Dans les urines : 2 g. de protéinurie/1. Paraprotéinurie nettement prédominante, type Kappa.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Anémie normochrome importante nécessitant en 9 mois, 26 transfusions. Il s'agit très vraisemblablement d'une anémie par insuffisance de production. (Aplasie du tissu myéloïde à la B.M.). Néanmoins il existe un doute sur l'hémolyse (test de Combs direct + une fois). Formule blanche inversée avec 60 % de lymphocytes, à cytoplasmes basophiles. Moëlle assez pauvre, envahie à 90 % par une lymphocytose polymorphe ; B.M. : moëlle très dense, infiltration diffuse par des lymphocytes ; réticuline ++. P.B.H. infiltration lymphocytaire péri-portale.

Cuti-Réaction + ; coagulation : 80.000 plaquettes, allongement du temps de saignement à 7'. F.O. : courant granuleux, hémorragie. Rein normal ; foie Nl. Pas d'amylose.

Présence d'un chromosome W dans le sang dans une mitose à 46 chromosomes.

EVOLUTION - Sans traitement autre que les transfusions de Février 1963 à Octobre 1963, puis de Novembre 1963 à Avril 1966, traité sans interruption par chloraminophène 6 mg. puis 4 mg./jour, associé à 10 mg. de cortancyl uniquement durant les 6 premiers mois du traitement. Amélioration évidente sur le plan subjectif ; plus

d'asthénie. Sur le plan objectif, plus de splénomégalie. Et reprise régulière de poids (10 kg. en 16 mois).

Le malade n'a plus besoin d'aucune transfusion. L'infiltration lymphocytaire régresse considérablement dans la moëlle : B.M. d'avril 1965, flots de lymphocytes dans une moëlle pauvre. Elle existe encore dans le foie (P.B.H. d'avril 1965). Diminution plus lente des gamma globulines (voir la courbe évolutive). Février 1965, 79 g de protides totaux, 43 g. d'albumine, 26 g. de gamma globuline ; U.C. 4,4 S 78 % ; 6,4 S 3 % ; 18 S 18 %, 27 S 1 % (15 g. de constituants lourds). Depuis, l'état protéique reste inchangé.

RESUME : Macroglobulinémie chez un homme de 58 ans, paucisymptomatique, se manifestant uniquement par des troubles oculaires et de l'asthénie. Anémie importante probablement par insuffisance de production, infiltration diffuse médullaire, hépatique et splénique sans semble-t-il aucune atteinte ganglionnaire, épithélioma spino-cellulaire. Effet remarquable du chloraminophène associé pendant peu de temps à des petites doses de cortancyl sur l'état clinique, l'anémie, la dysprotéinémie. Persistance néanmoins au bout de 2 ans 1/2 de traitement de 15 g. de constituants lourds qui n'ont plus tendance à décroître. Les autres immuno-globulines restent abaissées tout au long de l'évolution. Chromosome W dans le sang.

Durée apparente d'évolution : 6 ans. Anomalie quantitative des Immuno-globulines chez 2 membres de la famille.

OBSERVATION N° 2 -

M ... B. - Sexe M. Contrôleur des douanes, né en 1899, décédé en 1957.

Au début de 1956, apparition d'une asthénie puis d'une diarrhée (3 selles par jour). Au mois de Juin, le malade découvre des ganglions inguinaux, puis peu de temps après des ganglions axillaires. Il est alors adressé par son médecin dans le service du Professeur Jean-Bernard à l'Hôpital Hérold en Novembre 1956.

Antécédents personnels : à 13 ans, une taie oculaire traitée par cyanure de mercure. De 1924 à 1930, séjour au Togo. 1927 : survenue d'une adénopathie inguinale droite appelée bubon climatique, de la taille d'un oeuf de poule, précédée et suivie de crises d'urticaire très violentes et évoluant durant 7 à 8 mois, sans suppuration. 1928 : dysenterie amibienne traitée par l'émétine. Maladie de Recklinghausen avec ablation d'un pendulum molluscum, en 1949, et d'une tumeur cornée la même année.

Antécédents familiaux cliniques : Son père avait aussi une maladie de Recklinghausen et est mort à 62 ans, d'un kyste du foie ; sa mère est morte à 72 ans, d'une néphrite chronique. I.el. de sa soeur (61 A) Normale - présence d'un facteur anti-γ -globuline de lapin.

EXAMEN CLINIQUE : 62 kg. pour 1,67 m., tâches cutanées de Recklinghausen, Poly-adénopathies de la taille d'une noix au niveau des aisselles et de la taille d'une noisette au niveau du cou. Ni hépato, ni splénomégalie - T.A. : 12/8.

Les seules radios pratiquées sont celles du crâne et du fémur, qui sont normales. Radio pulmonaire : Nle.

V.S. : 145 ; protides tx. : 127 g., avec 29 g. d'alb. ; 10, 2 g. d'α 2 globul., 78,7 g. de gamma-globul. I.EL. : précipité de macroglobuline. Les I.g.A. sont Nles, les I.g.G. sont augmentées modérément. Pas d'U.C. Protéinurie : 2 g.l (Pas d'E.L.). Anémie à 2.200.000 G.R. ; 2 % de réticulocytes ; 9.200 G.B., avec 36 % de lymphocytes et myélémie à 9 %. 260.000 plaquettes. 59 % de lympho dans la moëlle, pas de BM. Ponction ganglionnaire : 81 % de lymphocytes. La biopsie d'un ganglion de la taille d'un

haricot, avec disparition des centres clairs et infiltration capsulaire par des lymphocytes. Présence de plasmocytes. Cuti-réaction : + ; urée sanguine à 0,65 : cholestérol total à 1,20g. Hémostase : Nle avec fibrinogène à 2,5 g. Hémorragies au F.O.

EVOLUTION : Le malade reçoit de nombreuses transfusions (12) et est mis au cortancyl à 40 mg./j., puis à partir du 27/11 au chloraminophène associé : 6 mg/j. Il est réhospitalisé en Mars 1957 à l'Hôpital Pasteur dans le service du Docteur Martin, présence d'un épanchement pleural bilatéral.

Hémorragie rectale en Mai 1957, décès en Novembre 1957 dans un tableau hémorragique.

RESUME : Macroglobulinémie, découverte à l'occasion de la survenue brutale d'adénopathies, chez un homme de 56 ans atteint d'une maladie de Recklinghausen familiale, ayant fait un long séjour en Afrique Noire. Macroglobulinémie très importante sans diminution des autres Ig. Infiltration médullaire et ganglionnaire.

Evolution vers la mort en deux ans, avec complication hémorragique et épanchement pleural bilatéral. Recklinghausen et cancer chez son père - Facteur Rhumatoïde chez une soeur.

OBSERVATION N° 3 -

J ..., B. - Sexe M. - Retraité de l'E.D.F., né en 1903.

Apparition en Mars 1961 de douleurs osseuses, en particulier rachidienne, d'asthénie, d'amaigrissement. Constatation en Octobre 1961 d'adénopathies inguinales. Entre à l'Hôpital Saint-Louis en Juin 1962. Pas d'antécédents familiaux semble-t-il ; pas d'antécédents personnels.

BILAN CLINIQUE : Bon E.G., adénopathies sus-claviculaire droite, axillaire gauche, inguinales. Foie : débord de 2 travers de doigt ; rate : non perçue. Radio Estomac et grêle : Normale - Squelette Nl mais bassin pagetoïde.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 148 ; protides tx 96 g., Alb. 14 g., gammaglobuline 74 g. ; I.E.L. : précipités dépolymérisé par cystéine, augmentation modérée des I.g.A. ; augmentation très importante des I.g.G. ; U.C. 4 S 16 % ; 7 S 67 % ; 19 S 14 % ; 26 S 3 % (16,3 g. de constituants lourds) I.g.M. type K protéinurie 1,60 g à 2,50 g. par litre ; présence d'un pic à l'électrophorèse sur papier.

BILAN HEMATOLOGIE : Anémie normochrome notée à partir de Septembre 1961, et non réparée par une corticothérapie (15 mg. de cortancyl par jour), nécessite 8 transfusions par mois. 13.000 G.B. avec 54 % de grands lymphocytes, 17 % de monocytes, les uns normaux, les autres d'allure histiocytaire, 190.000 plaquettes. La moëlle est envahie par 70 à 80 % d'éléments lymphocytaires polymorphes plus quelques hémoblastes et 2 à 4 % de plasmocytes. B.M. : moëlle très dense, envahie dans sa totalité par des lymphocytes ; absence de tissu myéloïde normal.

Une ponction de ganglion inguinal montre plus de 20 % d'éléments d'allure histiocytaire, à noyaux encochés dont on ne peut affirmer la nature maligne. Mastocytes et plasmocytes présents. Biopsie ganglionnaire : infiltration lymphocytaire importante et plasmocytaire très importante. Présence de dépôts hyalins, entourés de plasmocytes. Réticulose réactionnelle (?).

Cuti-réaction négative. Coagulation : temps de Quick à 35 % avec abaissement de tous les éléments du complexe prothrombique mais surtout de VII + X à 33 %. Allongement du temps de thrombine et mise en évidence d'une activité antithrombique. Foie Nl ; Rein Nl. Cholestérol estérifié / Cholestérol total : 0,8 / 1,1.

EVOLUTION : Décembre 1962, le malade est fébrile entre 38 et 39, présente un eczéma, rate palpable, diarrhée légère, hémocultures négatives. Le malade meurt peu de temps après.

RESUME : Macroglobulinémie chez un homme de 59 ans, particulière par plusieurs points : allure clinique évolutive, début semble-t-il brutal, existence d'une pyrexie probablement non infectieuse. Adénopathies superficielles plus importantes que d'habitude. Sur le plan protéique, alb. effondrée et augmentation considérable des I.g.G. globulines sans pic. Para protéinurie importante. Dans le sang, monocytose très importante, infiltration massive de la moëlle lymphocyte polymorphe avec quelques blastes. Aplasie myéloïde. Aspect particulier du ganglion qui est plus en faveur d'une réticulose réactionnelle que d'un réticulosarcome. Enfin présence d'un anticoagulant circulant. D.C.D. - Pas d'autopsie.

OBSERVATION N° 4 -

G ... B. - Sexe M. Né en 1899 - mort le 13.4.1961.

Hospitalisé à la clinique Notre-Dame de la Conception à Madrid en Mars 1960 à la suite de l'apparition trois mois plus tôt d'une asthénie, d'une dyspnée d'effort légère et d'une pâleur importante.

Rien à signaler sur le plan clinique, mais existence d'une anémie normochrome importante, d'une relative leucopénie, et d'une plasmocytose médullaire massive sans mitoses ni atypies.

V.S. à 144 et "anomalies protéiques" font porter le diagnostic de Myélome. En Avril 1960, douleurs du côté gauche dues à des fractures spontanées de 9ème et 10e côte visibles radiologiquement. Une radio du crâne de la même époque montre des géodes multiples, typiquement myélomateuses ; il entre à l'Hôpital Saint-Louis au mois de Mai 1960. Aucun antécédent personnel ni familial semble-t-il. Examen clinique négatif, aucun signe hémorragique.

SUR LE PLAN PROTEIQUE : V.S. : 14O ; protides totaux à 117 g. ; alb. à 33 g. ; gamma glob. à 68 g. I.g.M. type K - Protéinurie : 0,10 g., présence d'un pic.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 9 g. d'Hb ; 5.000 G.B., dont 33 % petits lympho, 8 % grands lympho. 150.000 plaquettes.

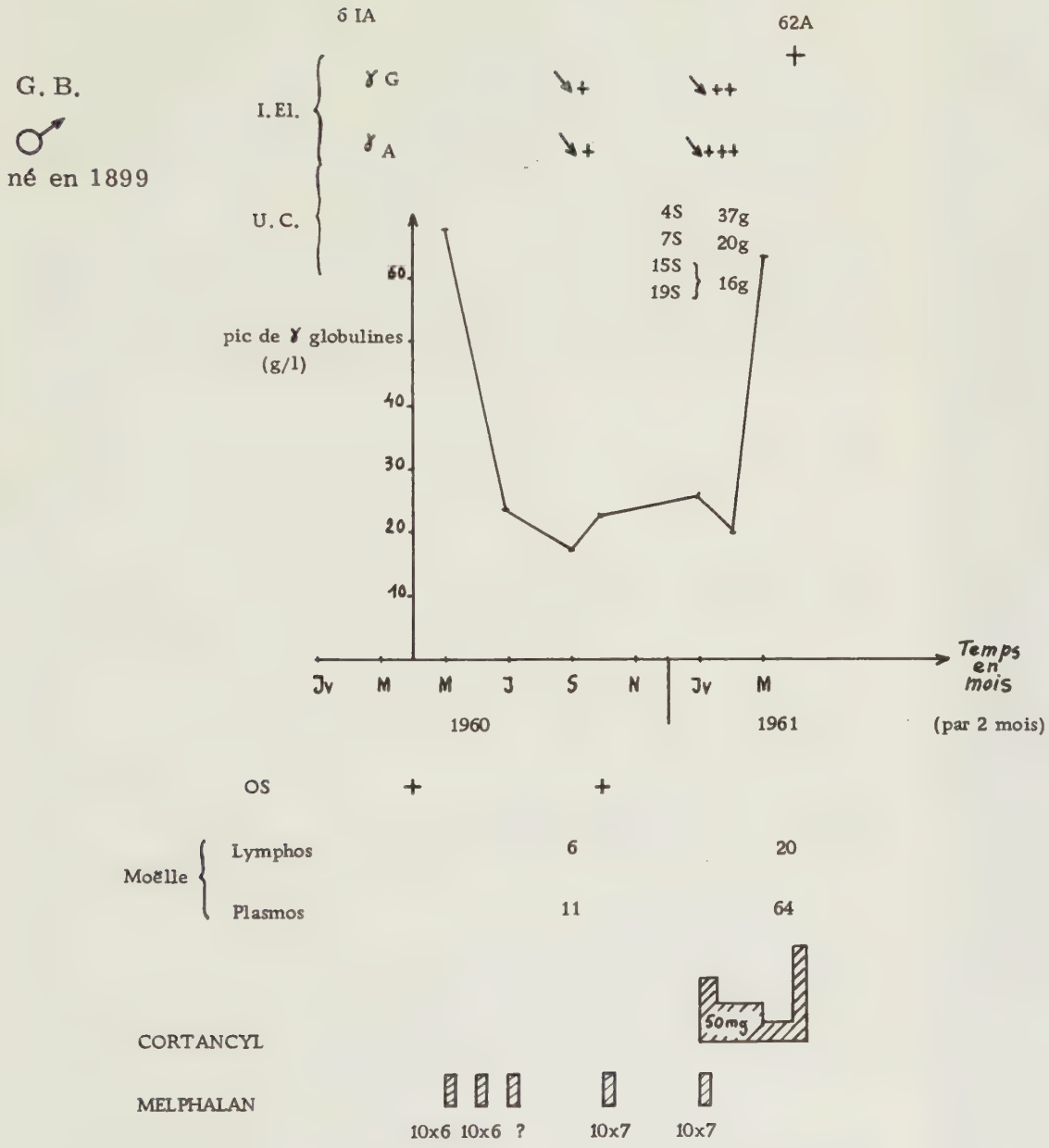
Le diagnostic de maladie de Kahler n'est pas remis en cause et le malade est mis au melphalan dont il reçoit 5 cures de 60 mg chacune à raison de 10 mg. par jour pendant 6 jours. L'effet est remarquable sur l'état clinique et sur le plan protéique (voir tableau évolutif) : l'I.E.L. révèle alors l'existence d'une augmentation très importante des I.g;M. cependant qu'il existe une diminution modérée des I.g.G. et des I.g.A. L'U.C. (Prof. Wurmser) faite le 7.2.1961 (protides tx 74 g.) montre 3,6 S 50 % ; 6,12 S 27 % ; 15,7 S 18 % ; 19,2 S 3 % (15,54 g. de constituants lourds). Ponction sternale : 12 % d'éosinophile (melphalan ?) Mitoses sur 3 % de plasmocytes.

Réhospitalisation le 11.4.1961, température à 38° ; gorge rouge, céphalées.

V.S. : 15O - 116 g. de protides totaux ; 42 g. d'albumine ; 64 g. de gammaglob. (24.3.1961) 13,5 g. d'hémoglob. 10.200 G.B. dont 42 % petits lymphocytes, 8 % grands lymphocytes ; 4 % lymphocytes bleux. Myélémie 4 %. Dans la moëlle 40 % de cellules plasmocytaires parfois bi ou trinuclées (chromatine très réticulaire ; vacuoles intra-néclaires fréquentes), 40 % de lymphocytes, lymphoblastes, cellules lymphoplasmocytaires.

Le malade meurt très rapidement le 13.4.1961 dans un tableau de grande hyperthermie (39°8).

TABLEAU EVOLUTIF N° 2



AUTOPSIE : Macroscopiquement, purpura cutané très disséminé. Ecchymoses aux points de ponction. Estomac contenu hémorragique, pétéchies muqueuses. Rein : nodules blanchâtres à la coupe. Surrénales hémorragiques. Vessie : petite tuméfaction bourgeonnante. Poumon : congestif ; coeur normal. Crâne : présence de plages lacunaires, ramolies au niveau de la voûte crânienne. Par contre les autres organes examinés, cerveau, coeur, testicules, pancréas, tube digestif, poumons, ne sont pas envahis.

Infiltration de la moëlle osseuse au niveau du crâne, du sternum et de la crête iliaque de type hémoblastique indifférencié dans l'ensemble, avec quelques plages d'éléments à différenciation plasmocytaire. Dans le foie, infiltration par les mêmes cellules que celles de la moëlle, à répartition lobulaire. Rate de 150 g. normale ; ganglions médiastinaux et mésentériques normaux. Enfin, dans les reins : infiltration nodulaire et diffuse de cellules identiques à celles de la moëlle ; ces éléments anormaux se retrouvent dans les capillaires de plusieurs organes (foie, rein).

RESUME : En résumé apparition chez un homme de 60 ans, sans antécédents pathologiques connus, d'une affection qui entraîne la mort en 16 mois. Tout évoque la maladie de Kahler : douleurs osseuses, fractures spontanées, l'aspect radiologique des os, la cytologie et même l'histologie qui est tout à fait compatible avec un myélome très peu différencié. Par contre, la paraprotéine est sans aucune ambiguité une I.g.M. Il s'agit donc d'un plasmocytome diffus avec macroglobulinémie.

OBSERVATION N°5 -

G ... B. - Sexe M. Né en 1899.

Apparition en 1951 à l'âge de 52 ans, de polyadénopathies superficielles associées à une légère hépatomégalie sans splénomégalie, pas d'anémie. N.F.S. : Nle. On ne possède pas de V.S. de cette époque.

Biopsie du ganglion vue par le Docteur Rousseau:

"Homogénéisation complète par des lymphocytes ; diagnostic : lymphocytosarcome ou L.L.C." Un adénogramme fait plus tard en 1955 ramène un frottis totalement lymphocytaire.

Du 10 Mars 1952 au 27 Juin 1952, radiothérapie 200 Kv par le Docteur Ennuyer à Curie sur toutes les aires ganglionnaires atteintes : 2.000 r par champ. Rechute dans le courant de l'année 1954 sous forme ganglionnaire et nouvelle radiothérapie en Mai 1955 par champs localisés et semi téléradiothérapie.

En Octobre 1956 : radiothérapie localisée sur un ganglion épitrochléen.

En Décembre 1957 : apparition d'un purpura des membres inférieurs et surtout d'un oedème de la face avec un placard cyanotique de la région frontale. Une radiothérapie localisée de cette région fait totalement régresser les lésions.

En Mars 1958 : corticothérapie : 40 mg par jour. Le malade est adressé à l'Hôpital Saint-Louis pour une chimiothérapie éventuelle.

Aucun antécédent personnel ni familial signalé.

BILAN CLINIQUE : Asthénie minime ; température 37°-37°4 ; oedème dur des membres inférieurs ; prurit dû à des lésions de gale. Adénopathies axillaires. Ni gros foie, ni grosse rate ; gingivorragie, insuffisance cardiaque.

BILAN PROTEIQUE : V.S. :130-140 ; 80 g. de protides totaux, 37 g. d'alb. ; 28 g. de gamma-glob. avec un pic étroit - I.E.L. : I.g.M. augmentée à incurvation centrale ; les I.g.A. sont modérément diminués ; les I.g.G. sont modérément augmentées. U.C. : 4,8 S 77 % - 6,9S 10 % ; 18 S 13 %(soit 10 mg. de constituants lourds). Protéinurie à O,15 g./l. (pas d'électrophorèse).

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hb 11,8 g. - 8.600 G.B. dont 78 % P.N. 2 éosino ; 12 lympho. ; 8 mono. 200.000 plaquettes ; dans la moëlle 69 lymphocytes, 11 % d'hémoblastes.

F.O. : Veines un peu turgescentes, 200.000 plaquettes, aucun trouble de la coagulation. Urée O,45 g. avec probablement une insuffisance rénale. Hématurie microscopique : 35.000 hématies par minute. Cholestérol : 1,55 g. Le malade meurt en Décembre 1958.

RESUME : Macroglobulinémie découverte à 59 ans, chez un homme qui était traité depuis 7 ans pour une maladie ganglionnaire étiquetée lymphocytosarcome, régressant parfaitement sous radiothérapie. En cours d'évolution est apparue une lésion cutanée dont l'aspect évoque tout à fait une localisation spécifique et qui elle aussi a disparu sous rayons X. Infiltration médullaire. La macroglobulinémie est discrète. Cause de la mort inconnue. Pas d'autopsie.

OBSERVATION N° 6 -

L ... C. - Sexe F. Née en 1895. Décédée en 1963.

Amaigrissement à partir d'Août 1962, puis en Janvier 1963, anorexie, asthénie, pyrexie autour de 38°5 ; douleur brutale de l'hypochondre gauche.

1ère consultation à Saint-Louis où elle est hospitalisée du 4.2.1963 au 15.4.63 date de sa mort. Dans les antécédents, en dehors des maladies d'enfance, ictère infectieux à l'âge de 13 ans - appendicectomie en 1955, suivie 39 jours plus tard de cholécystite aiguë, opérée et drainée, compliquée d'une éventration ; un accouchement normal. Pas d'antécédents familiaux notables.

BILAN CLINIQUE : Température autour de 37°8; 56 kg. pour 1, 65 m. hépatomégalie débordant de 4 travers de doigt, le rebord costal, splénomégalie anormale descendant jusque dans la fosse iliaque gauche, douloureuse spontanément et à la palpation. Pas d'adénopathie, aucun signe hémorragique.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 12O ; 84 g. de protides tx. ; 37,5 g. d'albumine ; 32 g. de gamma globuline. Pic en gélose ; thymol 98 ; Kunkel Zn 143. A l'I.EL : précipité dépolymérisaté par la cystéine, I.g.A. et I.g.G. nettement diminuées ; U.C. : 4,3 S 63 % ; 6,4 S 3,7 % ; 18 S 3O % ; 25 S 3,3 % (soit 27,7 g. de constituants lourds) 9 à 10 g. par litre de protéinurie constituée presque uniquement d'une para protéine thermosoluble type Kappa.

BILAN RADIOLOGIQUE : Estomac : Nl ; côlon : diverticulose sigmoïdienne ; grêle : aucune image lésionnelle ; transit rapide, anse paraissant fixée dans l'hypochondre droit.

BILAN HEMATOLOGIQUE :13 g. d'hémoglobine ; Leucocytose variant entre 39.000 et 64.000 avec 46 % de grands Lympho. ; 42 % de cellules encochées (blastes ? histiocytes ?), 4 petits lympho. ; 2 Plasmocytes ; 4 cellules binucléées (lymphocytes) : aspect atypique tant pour une L.L.C. que pour une L.A. Eléments difficile à classer entre grands lymphocytes, histiocytes, hémoblastes atypiques (Docteur Flandrin). Dans la moëlle : 7O à 8O % lymphocytes le plus souvent encochés, un peu histiocytaires ou

blastiques. 2 à 4 % de plasmocytes. Pas de mastocytes. B.M. : Moëlle modérément dense avec infiltration lymphocytaire en ilôts ; réticuline - ; richesse myélofde normale. Cuti réaction : négative. F.O. : N1 ; urée sanguine : 0,30 ; cholestérol estérifié / cholestérol total ; 1,35 g./2,20 g. (5,2,63) B.S.P. : 16 mg. à la 15ème minute, 5 mg. à la 45 ème minute. Coagulation : 280.000 plaquettes ; T.S. 2'30 ; T.C. 11'30 ; rétraction du caillot +++ ; fibrinogène 5 g./l, temps de Quick 12,5 % : facteur V : 61,5 % facteur VII + X : 6 % ; facteur II : 25,5 % temps de thrombine et consommation de prothrombine Nx. Rétention du rouge congo : N1.

L'évolution est marquée dans le service par une diarrhée très importante dont les caractères n'ont malheureusement pas été précisés (stéatorrhée ?) et une cachexie très rapide (56 kg. le 5.2. - 49 Kg. le 5.3. - 44 kg. le 8.4.). Durant cette période la malade a eu comme seul traitement, en dehors d'une thérapeutique antidiarrhéique symptomatique (bismuth, belladone), des antibiotiques par voie I.V. (pénicilline : 4 millions, colimycine : 4 millions) et deux cures de digitaline, ainsi qu'une cure de furadoïne (5 comprimés/jour pendant 8 jours). Après traitement antibiotique, la température revient à la normale. Evolution protéique : le 1.4. - 68 g. de protides tx ; 29 g. d'alb. - 35 g. de gamma glob. Au point de vue hématologique, état inchangé dans le sang et dans la moëlle. A noter le 4.4., 90 % de fer sérique.

L'hémostase reste aussi perturbée après 10 ampoules de vitamine K1 I.V. Enfin le 10.2. rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,95/1,65 g. Décès le 15.4., précédé de douleurs abdominales, diarrhée et vomissements, collapsus.

A L'AUTOPSIE : Dans la grande cavité abdominale, adhérence importante à droite; dans l'étage sous méso-colique, présence de granulations d'allure caséeuse le long de l'insertion mésentérique sur le grêle, adénomégalies caséiformes de tout le mésentère. Dans l'étage sus méso-colique ; foie pâle, d'aspect stéatosique pesant 1 kg.650, lithiase vésiculaire, rate de 950 g., homogénéisée et infarcie à son pôle inférieur. Organes rétropéritonéaux, rien à signaler ; surrénale gauche hémorragique ; surrénale droite congestive, d'aspect infarci. Poumons congestifs avec quelques amas purulents dans les bronches - Coeur : 250 g.

HISTOLOGIE : Dans la moëlle sternale, infiltration faite de nodules volumineux, de cellules lymphocytaires jeunes ; Rate : architecture complètement homogénéisée par une prolifération tumorale de cellules à noyaux ronds et à petits cytoplasmes d'aspect lymphoblastiques. Quelques uns de ces éléments prennent un aspect plus monstrueux. Enfin on trouve des zones tumorales qui sont complètement imprégnées par une substance éosinophile, négative au violet de Paris, faiblement positive au PAS. Adénopathie mésentérique ; architecture complètement disparue, il ne subsiste de celle-ci que de vastes lacunes vasculaires, remplies de substance éosinophile au sein de laquelle les seules cellules qui subsistent sont des lipophages plus ou moins conglomérés ; entre ces vastes lacunes, le tissu ganglionnaire est représenté par des cloisons fibreuses au sein desquelles on trouve quelques éléments ronds lymphocytaires: Violet de Paris négatif ; P.A.S. faiblement positif.

Adénopathie médiastinale normale. Au niveau du grêle, même type de lésion qu'au niveau du ganglion mésentérique, c'est-à-dire une énorme dilatation kystique de tous les vaisseaux lymphatiques de la paroi intestinale, en particulier ceux siègeant dans la muqueuse. Cette muqueuse est atrophiée mais non disparue ; infiltration massive du chorion par des lipophages, mais sans prolifération tumorale ni infiltration leucosique. Foie : infiltration très discrète, périportale, stéatose très importante frappant pratiquement tous les hépatocytes. Reins normaux ; surrénales : régression scléreuse des cortico-surrénales ; coeur : rien à signaler ; poumons : R.A.S.

EN RESUME : Macroglobulinémie au cours d'une leucémie difficile à classer (L.L.C. ? LA ?). Présence d'une splénomégalie tumorale. Evolution très rapide vers la mort, dont il est difficile de dire si elle a été provoquée directement par la maladie hématologique, ou si au contraire c'est une conséquence indirecte de celle-ci par diarrhée, cachexie, stéatose hépatique massive, hypoalbuminémie dont la cause seraient les

lymphangiectasies retrouvées à l'autopsie au niveau du mésentère et de l'intestin grêle. Par contre il semble bien qu'il n'existait aucune adénopathie ni tumeur pouvant expliquer le blocage lymphatique.

Diminution nette des autres I.g.

Les profondes perturbations de l'hémostase doivent très probablement être rapportées à la stéatose. A noter les antécédents de cholécystite suppurée avec persistance d'une lithiase vésiculaire.

OBSERVATION N° 7 -

F ... C. - Sexe M. Né en 1900. Comptable.

En Août 1954 apparaissent une asthénie progressivement croissante, une pâleur et un subictère. Il consulte alors son médecin au mois de Novembre qui trouve une splénomégalie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal, une anémie à 2.200.000 G.R., anémie qui est hémolytique avec un Coombs direct - ponction sternale montrant un érythroblastose à 54 %. - avec une antiglobuline polyvalente mais aussi avec des antiglobulines spécifiques anti I.g.M., anti complément. Une élution à 37° montre des anticorps anti nl et anti pdl. Une élution à + 4° montre la présence d'un anticorps anti I. Le malade est alors mis au cortancyl à la dose de 4 0 mg/J., traitement qui paraît être efficace mais dès qu'on l'interrompt, le chiffre des globules rouges retombe au-dessous de 3 millions. C'est pour cette anémie hémolytique qu'il est adressé à l'Hôpital Saint-Louis le 11 Août 1965. L'examen clinique est négatif. On perçoit ce que l'on pense être un pôle inférieur de rate. 10 g. d'hémoglobine, réticulocytose à 9,8 %, un FS à 130 gamma, une numération blanche normale, 200.000 plaquettes. La bilirubine totale est à 28 mg., dont 26 mg. de bilirubine libre. Le malade est alors mis à nouveau au cortancyl à la dose de 80 mg./j. C'est à titre systématique qu'en présence de cette anémie hémolytique on fait un électrophorèse qui montre un chiffre de protides totaux à 88,5 g. ; 35 g. d'albumine, et un pic de 37,5 g. en position béta alors qu'il y a 8,5 g. de gamma-globul. Le test de Sia est négatif, le Kunkel zn est à 10 u. L'IEL montre un trait de précipitation assez rectiligne, une diminution de I.g.A., et IgG normale ou augmentée. L'U.C. : 4 S 65 % ; 7 S 8 % ; 19 S 26 % ; 24 S 1 %. (soit 24 g. de constituants lourds). Le cortancyl est diminué très progressivement entre Août et Décembre 1965. Le chiffre des hématies tombe lorsqu'on donne seulement 5 à 10 mg. de cortancyl. Il est alors hospitalisé à Saint-Louis le 14.3.1966 pour faire un bilan de cette macroglobulinémie.

Antécédents personnels : Pleurésie droite en 1945, traitée durant 1 mois 1/2. A cette époque, la cuti réaction était positive, elle n'a pas été refaite depuis, l'examen scopique à son travail a toujours été négatif. En 1960 : appendicectomie.

Au point de vue familial à noter, que son père est mort à l'âge de 72 ans d'un cancer de l'oesophage, et sa mère à 88 ans ; elle avait un épithélioma cutané.

BILAN CLINIQUE : Bon E.G. ; pesant 75 kg. 500, température entre 37° et 37°6 - subictère, pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie, T.A. : 14-7.

Il existe une masse de l'hypochondre gauche très postérieure, mobile avec la respiration, visible en scopie ; il est difficile de dire que c'est une rate car on n'arrive pas à accrocher son pôle inférieur, et radiologiquement, elle est barrée par le côlon transverse et refoule le rein gauche. Le reste du bilan radiologique montrait un squelette normal avec une ostéoporose diffuse du rachis; sur un cliché pulmonaire de face un nodule du sommet droit, de la taille d'une grosse amande, dense. Il existait aussi en regard d'une tuméfaction sous cutanée, presque ligneuse, non inflammatoire et non douloureuse, des images de calcifications de la plèvre médiastine. Dans cette tuméfaction ponctionnée, à plusieurs reprises, on a fini par découvrir un pus très

vraisemblablement tuberculeux mais dont la culture est en cours. Bilan radiologique digestif normal, lymphographie : Normale.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 95 ; protides tx : 115 g. albumine : 37,5 g. pic de 17 g. qui a donc diminué nettement par rapport à ce qu'il était au mois d'Août 1965. Thymol 15 u., Kunkel zn 16 u. I.g.M. Type K. Protéinurie à 0,20 g/l. ; présence d'un pic ; paraprotéinurie type Kappa. Le test au latex est positif entre 1/2.000 et 1/20.000.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine à 11,5 g. - réticulocytes à 2 %. F.S. à 75 gamma, avec une saturation à 25 %. Le test de Coombs direct est toujours positif. 6.400 G.B., une formule blanche normale, 220.000 plaquettes ; dans la moëlle qui est riche on retrouve entre 24 et 43 % d'éléments érythroblastiques, entre 9 et 16 % de lymphocytes, entre 5 et 8 % de plasmocytes. La B.M. montre une infiltration lymphocytaire en ilôts.

Cuti réaction positive. Hémostase normale sauf facteur VII + X à 39 % et un temps de stypven allongé corrigé par la céphaline. F.O. : normal sauf quelques signes du croisement. Epreuves fonctionnelles rénales limites avec une clearance de la créatine, à 92 cc minute, et une élimination de la PSP à 45 %. Uricémie à 60 mg. Cholestérol total : 1,30 g. ; bilirubine totale 11 mg., dont 7 mg. de bilirubine libre, BSP : normale. Recherche d'amylose par le rouge congo : négative. La durée de vie des hématies mesurée directement par le chrome 51 en iso transfusion est de 11 jours. D'autre part, l'étude de la cinétique du fer par le radiofer 59, montre une hémolyse calculée de 7 %, bien compensée par une production de 6 à 7 fois supérieure à la normale. Le siège de cette hémolyse est uniquement splénique.

En fonction de ces résultats, on décide de faire une splénectomie bien qu'une laparoscopie n'ait pas permis d'identifier la masse de l'hypochondre gauche. L'intervention en Avril 1966 montre en fait une splénomégalie très importante, et très profonde, pesant un kilo,250 mais aussi un kyste supérieur du rein gauche et une lithiase vésiculaire qui était parfaitement latente. Sur les frottis de la rate : lymphocytose avec une plasmocytose à 6 %. Son histologie montre une architecture splénique conservée une hyperplasie de la pulpe blanche et une congestion de la pulpe rouge. Le foie et la vésicule sont histologiquement normaux. Le parenchyme rénal est normal. Par contre, au niveau du kyste rénal dont la paroi fibreuse est tapissée intérieurement et seulement par endroits par un épithélium endothéliforme existe sur un seule prélèvement, une végétation formant un petit bourgeon à cellules claires d'aspect identique à ce que l'on trouve dans les hypernéphromes. Cette lésion doit être considérée comme un épithélioma in situ qui aurait pu évoluer vers un épithélioma vrai (Dr Ripault). Depuis cette intervention qui a eu lieu le 19.4.1966, l'hémolyse n'a pas rechuté, il persiste pour l'instant des auto anticorps I.g.G. et I.g.M. mais l'élution à 37° est maintenant négative tandis qu'elle reste positive à 4° montrant un anticorps de spécificité I. Persistance aussi du facteur rhumatoïde. Sur l'électrophorèse sur papier le pic n'est plus qu'à 8 g., les protides tx étant à 62,5 g.

RESUME : Apparition chez un homme de 65 ans d'une anémie hémolytique avec auto-anticorps totalement isolée. Lors du bilan fait en raison de cette anémie hémolytique on découvre une macroglobulinémie importante. Cette anémie hémolytique est de type mixte, I.g.G. et I.g.M., réagit au Cortancyl à forte dose mais rechute quand on diminue les doses. Elle est bien compensée par une moëlle de fonctionnement normal, et l'hémolyse se fait préférentiellement dans une rate très augmentée de volume. La splénectomie toute récente parait stopper cette hémolyse, qui était peut-être la cause d'une lithiase vésiculaire pigmentaire parfaitement latente. L'infiltration chez ce malade est minime; puisque seule la B.M. permet de découvrir des ilôts lymphocytaires, alors qu'à la ponction il n'existe qu'une légère plasmocytose. Pas d'infiltration ganglionnaire ni semble-t-il d'infiltration splénique, ni d'infiltration hépatique. Ce malade pose actuellement deux ordres de problèmes :

- 1°) celui d'une tuberculose, pulmonaire et abcès froids thoraciques, dans la génèse de laquelle on peut sans doute incriminer la thérapeutique prolongée par le cortancyl chez un malade qui avait eu une pleurésie séro-fibrineuse très vraisemblablement.

- 2°) l'existence au niveau d'un kyste d'un rein découvert fortuitement, sur une seule coupe, de végétations épithéliomateuses à cellules claires pose le problème soit de la dégénérescence d'un kyste congénital antérieur, soit d'un K. kystique.

L'interprétation de ce cancer latent, découvert fortuitement au cours d'une macroglobulinémie est d'autant plus importante, que la décision thérapeutique ultérieure : abstention ou néphrectomie, dépend en grande partie du degré de malignité que l'on attache à ce cancer.

OBSERVATION N° 8 -

A ... C. - Sexe F. - Professeur, née en 1900 ; décédée le 29.5.1962.

Au début de 1957, à la suite d'une angine, persistance d'une asthénie. On découvre une splénomégalie, une V.S. à 80. Protéinurie néant ; Rx pulmonaire, biliaire et gastrique : Nles. Rien à signaler jusqu'en Novembre 1959 sauf des douleurs nocturnes de la main droite. Apparition à cette époque d'un accès fébrile pour lequel la malade est hospitalisée à l'Hôpital de Nantes où on fait le diagnostic de macroglobulinémie : 74,5 g. de protides tx ; 30 g. d'alb. ; 27,5 g. de gamma glob. en pic ; U.C. (CNRS) 3,9 S 66 %; 5,7 S 8 % ; 15,8 S 22 % ; 22,5 S 3 % ; 28 S 1 %. (soit 19,2 g. de constituants lourds). 3.800.000 G.R. - N.F. Blanche normale, mais à la ponction sternale, 43 % de lymphocytes. Traitement par 4 transfusions et 15 mg. par jour de cortancyl durant 20 mois. Sous ce traitement la température revient à la normale, et l'E.G. s'améliore mais apparaissent rapidement des oedèmes bilatéraux des chevilles. L'état hématologique et les protides ne se modifient pas mais on note une hypochromie de plus en plus franche sans notion hémorragique. A partir d'Août 1961, toux et troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, selles fréquentes et moulées. Ces troubles sont mis sur le compte du cortancyl qui est arrêté et la malade entre à l'Hôpital Saint-Louis le 28.10.1961.

Antécédents personnels : hémorragie anale en 1956 ayant entraîné une rectoscopie : hémorroïdes.

Antécédents familiaux cliniques : mère décédée d'un cancer du rectum. I.el. de sa soeur (52 A) franche diminution de l'I.g.M. - Présence d'un facteur anti-γ - globuline humaines . I. el. de son fils (35 A) - Nale.

BILAN CLINIQUE : Malade pesant 60 kg., Température 38°-39°, très mauvais E.G., pâleur. Hépatomégalie : 3 travers de doigt ; splénomégalie atteignant l'ombilic. Pas d'adénopathie. Cancérophobie. Aucune explication n'est retrouvée à la fièvre, en particulier 5 hémocultures restent négatives ; culot urinaire normal.

BILAN PROTEIQUE : 82 g. de protides tx ; 22 g. d'albumine ; hyper alpha 2 à 10,5 g. ; 35,5 g. de gamma glob. Thymol 3 ; Kunkel Zn 30 ; I. EL : I.g.M. ligne incurvée, I.g.A. non vu, I.g.G. diminué . Protéinurie, traces, mais pic en gélose. Non typé.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 4,75 g. d'hémoglobine ; valeur globulaire 0,57 ; 4 % de réticulocytes, Fer sérique : 75 γ, saturation 33 %. 6.400 G.B. 52 PN. ; 35 lymphocytes ; monocytose entre 11 et 22 % (monocytes d'aspect histiocytaires). 490.000 plaquettes. Moëlle : 1 fois 90 % de lymphocytes polymorphes, 1 fois seulement 30 %. B.M. densité médullaire augmentée avec infiltration lymphoïde diffuse, hypoplasie myéloïde, réticuline +. Etude de l'incorporation du fer 59 : très forte accumulation et sortie du fer hors des organes hématopoïétiques, accumulation initiale dans la rate tout à fait considérable. Dans toutes les courbes, remontée à la fin de l'épreuve, ce qui tend à confirmer l'hypothèse d'hémolyse. Le début des courbes est celui des anémies hypochromes hyposidérémiques.

Cuti réaction : négative. F.O. : veines dilatées, une hémorragie. Coagulation Nle. Rein : Nl. Cholestérol estérifié / Cholestérol total 0,90 / 1,35 g.

EVOLUTION : On reprend les corticoïdes sous forme injectable à cause des troubles digestifs, nombreuses transfusions, fer par voie buccale, et à partir du 6.12., chloraminophène 8 mg. Apparition d'oedèmes volumineux, diarrhée importante. Décès le 29.5.1962.

Pas d'autopsie.

RESUME : Chez une femme de 61 ans, macroglobulinémie évoluant depuis 4 ans 1/2 sous forme d'une splénomégalie longtemps isolée. Altération de l'E.G. au bout de trois ans, avec fièvre, diarrhée, oedème. Anémie hypochrome hyposidérémique et hémolytique. Diarrhée importante expliquant peut-être l'aggravation terminale. Anomalies quantitatives des Immuno-globulines chez une soeur. Présence chez elle d'un facteur rhumatoïde.

OBSERVATION N° 9 -

A ... D. - Sexe M. - Cultivateur, né en 1897.

Découverte fortuite à l'occasion d'un séjour en clinique psychiatrique d'une V.S. très accélérée en Mars 1964. Il est alors adressé à l'Hôpital Saint-Louis, le 28.9.1964.

Antécédents personnels : depuis 1939 urticaire rebelle. A partir de 1958, douleurs des jambes surtout à gauche, localisées aux chevilles ; en 1963 : 1er accès de tachyarythmie complète. A partir de janvier 1964, insomnie complète pour laquelle est prescrite une cure de sommeil en clinique psychiatrique. Aucun antécédent familial particulier. A l'examen clinique, malade en bon E.G. ; 72 Kg. : température : 37°5 ; hépatomégalie ; 2 travers de doigt ; pas de splénomégalie ; adénopathie minime. Sur la peau : macules roses très prurigineuses. Arythmie complète ; enfin cancérophobie, agoraphobie, hypochondrie, anxiété. A signaler un hypocratisme digital et le fait que le malade se plaint d'un enraidissement des mains au réveil.

BILAN RADIOLOGIQUE digestif complet normal. Squelette normal en dehors d'une coxathrose. La lymphographie montre des réseaux anormaux, et le 2ème jour des ganglions en nombre normal, mais dont certains sont augmentés de volume. Trame Nle. E.E.G. : Nal.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 120 ; protides tx : 87,5 g. ; alb. 29 g. ; gamma glob. 47 g. ; pic en béta 2. I. EL. : précipité partiellement dépolymerisé par la cystéine ; ligne de précipitation des I.g.M. ; rectiligne. Baisse importante des I.g.A. modérée des I.g.G. U.C. : 4,7 S 59 % ; 6,2 S 6 % ; 18 S 32 % ; 27 S 3 % (30,5 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. - Fibrine 5,60 g./l. Protéinurie : traces, thermosolubles, paraprotéinurie type Kappa. F.R. : présents (antilapin, antihumain). B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine 11,5 g. ; valeur globulaire 1 ; réticulocyte 1,5 ; Fer S. 40 gamma (saturation 16 %). 9.800 G.B. avec une formule : Nle Plaquettes : 450.000. Moëlle présentant une lymphocytose monomorphe à 40 % et plasmocytes 2 à 4 %. Ganglions ; surtout des grands lymphocytes bleus, avec vacuoles cytoplasmiques, quelques grandes cellules histiocytaires ; rares plasmocytes, mastocytes.

Biopsie ganglionnaire : répétée 2 fois : ganglions de la taille d'une lentille normaux. Présence de plasmocytes. 2 ponctions biopsies hépatiques Nles - Cuti réaction : négative. I.D.R. : à 10 u. : + ; Reins Nx. Uricémie 57 mg. ; cholestérol total : 1,2 g. ; une B.S.P. : Nle. Une B.S.P. perturbée (15' : 18 mg - 45' 7 mg) alors que la P.B.H. était Nle à cette époque.

Coagulation : stypven calcique modérément perturbé , corrigé par la céphaline. Par ailleurs hémostase normale. F.O. : Nl. Calcémie-calciurie : Nles.

Recherche d'amylose par biopsie rectale : négative. Biopsie cutanée : capillarite allergique. Pas de chromosomes anormaux ni dans la moëlle ni dans le sang ; mais il n'a été observé que 6 mitoses.

EVOLUTION : Le malade est mis sous chloraminophène, à partir de septembre 1964 à la dose de 6 mg./j., mais on ne saura jamais s'il les prend réellement. Il reçoit par ailleurs de nombreuses drogues anxiolytiques. Deux essais de plasmaphérèses sont pratiqués le premier en décembre, permet de retirer 4 litres de plasma en 11 jours, le deuxième en avril-mai, permet de retirer 10 litres de plasma en 18 jours. Ces plasmaphérèses n'influencent nullement les troubles psychiques qui de ce fait, ne paraissent donc pas liés à la présence de macroglobulines.

EN RESUME : Il s'agit d'une forme de macroglobulinémie, totalement latente ; découverte à l'âge de 67 ans, chez un cultivateur soigné pour un état dépressif d'involution sénile. Petits signes cliniques, de polyarthrite chronique évolutive ; présence d'un facteur rhumatoïde. L'infiltration lymphoïde est modérée, uniquement médullaire semble-t-il ; il est très difficile sur les données de la lymphographie et des biopsies ganglionnaires d'affirmer l atteinte ganglionnaire. Néanmoins, macroglobulinémie quantitativement importante. La plasmaphérèse avait surtout pour but d'éliminer la macroglobulinémie comme cause possible de sa psychose. Chloraminophène sans action au bout de 16 mois.

OBSERVATION N° 10 -

L ... D. - Sexe M. Né en 1894. Forgeron.

Hospitalisé le 31.7.1962 dans le service du Docteur SIGWALD à l'Hôpital Paul-Brousse à Villejuif pour une douleur intercostale droite, névralgique, en hémi-ceinture, surtout nocturne, accompagnée d'une hypoesthésie D8, D9.

Par ailleurs, prurit, polyadénopathies, hépatomégalie. Pas de splénomégalie. Sur la notion de V.S. accélérée à 100 et hyper gamma globulinémie à 43 g., est pratiquée une immuno-électrophorèse qui montre l'existence de macroglobulinémie. Biopsie ganglionnaire : (Prof. Delarue) : adénite subaiguë, chronique, non spécifique. Le malade est alors adressé à l'Hôpital Saint-Louis le 20.12.1962.

Antécédents personnels : 1933 : péritonite appendiculaire ; 1944 : occlusion par bride. Depuis décembre 1961 : épisodes infectieux à répétition : pneumopathie aiguë, rechutant un mois plus tard, dysurie et urines troubles, sinusite purulente. Antécédents familiaux : frère suivi de 1952 à 1957 pour une leucémie lymphoïde chronique, décès à 64 ans (Voir l'observation infra).

BILAN CLINIQUE : 49 kg., oedème des membres inférieurs, adénopathies généralisées ; hépatomégalie un travers de doigt, Rate pôle inférieur palpable. Examen neurologique normal ; se plaint de douleurs et de fourmillement depuis 7 ans + amyotrophie de la jambe gauche.

Radio estomac, côlon, squelette : Nle.

BILAN PROTEIQUE : V.S. à 95 ; Protides Tx à 73 g. avec 34,5 d'alb. ; 7,5 g. d'alpha 2 glob. ; 25,5 g. de gamma avec présence d'un pic ; thymol 10 ; Kunkel Zn 13 ; I. EL précipité, très important dans le réservoir après dépolymérysation ; I.g.M. très augmentés. I.g.A. un peu diminué ; I.g.G. un peu augmenté. U.C. 4,4 S 67 % ; 7 S 20 % ; 18 S 11 % ; 25 S 2 % (9,5 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie, traces ; présence d'un pic ; paraprotéinurie type K

11,5 g. d'hémoglobine, valeur globulaire 0,89 ; 1,2 % de réticulocytes ; 50 gamma de fer sérique, (saturation 20 %) ; 5.600 G.B. avec une formule Nle.310.000 plaquettes ; moëlle : lymphocytose polymorphe 20 à 30 %. B.M. : moëlle dense, infiltration en ilôts lymphocytaires ; hypoplasie myélofde. P.B.H. : infiltration péri-portale lymphocytaire ; pas de dépôts anormaux. Cuti réaction : négative, ainsi que l'I.D. réaction ; F.O. : Nl ; Rein : Nl. Cholestérol total : 1 g. Coagulation Nle sauf un Quick à 40 % avec un complexe prothrombique grossièrement Nl. Dans le sang 1 chromosome W sur 1 mitose à 47 (33 mitoses observées).

EVOLUTION : En avril 1963, douleurs abdominales violentes de l'hypochrondre droit, diarrhée; opéré par le Docteur GERMAIN à Créteil : cholécystite avec adhérences. A partir de Novembre 1963 le malade est grabataire, apparaissent des fourmillements et une anesthésie du bord externe du pouce gauche, puis des fourmillements et une sensation d'étau et de froid dans les deux jambes, les 2 pieds et les 2 mains, prédominant à gauche. Il est réhospitalisé en Novembre 1964 à l'Hospice Paul-Brousse dans le service du Professeur Delarue ; malade cachectique, prurit intense, diarrhée très importante, douleurs intenses constrictives des extrémités avec une sensation de gêne cédant à la chaleur.

Examen neurologique : montre une tétraplégie à prédominance distale prédominant aux membres inférieurs, une fonte musculaire avec rétraction des fléchisseurs, une anesthésie superficielle à tous les modes en gants et en chaussettes ; les achilléens sont abolis. Paires crâniennes sont normales.

En décembre 1964, apparait une paralysie faciale périphérique gauche qui régresse spontanément. Le malade reste grabataire, refusant tout examen I. EL. inchangée en décembre 1964; en janvier 1965, 3 millions 300 G.R., 11.700 G.B. avec une formule Nle. Rouge Congo Nl. en janvier 1965.

Le malade meurt le 10.9.1965 dans un syndrome hyperthermique.

AUTOPSIE : pratiquée par le Professeur Agrégé Chomette : macroscopiquement présence d'un épanchement pleural bilatéral qui n'a pas été analysé ; poumons : congestifs, fermes avec atélectasie des lobes inférieurs. Coeur : 240 g. Dans l'abdomen : tube digestif : R.A.S. ; foie : 1.340 g. ; rate : 230 g. ; le reste des viscères est macroscopiquement normal. Examens microscopiques :

Foie, amylose massive et totale avec rétractions des travées dans les blocs amyloïdes ; infiltrat lymphoïde dans les espaces porte.

Rate : homogénéisation discrète lymphoplasmocytaire de la pulpe blanche, gros foyer amyloïde nodulaire au contact de la pulpe blanche.

Pancréas : petit ilôt amyloïde intra-parenchymateux ; quelques infiltrats lymphoïdes péri-vasculaires.

Rein : gros foyer amyloïde et nodulaire atypique dans la corticale sans rapport avec les vaisseaux ni les glomérules ; infiltration caractéristique lymphoïde interstitielle et homogène intra-corticale en large plage.

Pas d'amylose cardiaque ; infiltration lymphoplasmocytaire dans les parotides. Dans les poumons, sous forme d'un nodule localisé ; peu au niveau du système nerveux central ; infiltration lymphoplasmocytaire essentiellement radico-médullaire mais aussi bulbaire protubérentielle et pédonculaire ; quelques infiltrations au pourtour de la corne d'Ammon.

Topographie périvasculaire des infiltrats ; peu de modifications des cellules ganglionnaires mais signes de radiculite chronique avec atrophie de quelques ramuscules tant des racines que des nerfs crâniens. Pas d'amylose. Pas de prélèvement de nerf distal.

EN RESUME : Chez un homme de 68 ans, présentant depuis 1 an des épisodes infectieux à répétition, découverte d'une macroglobulinémie modérée, sans aucune anomalie des autres immunoglobulines associée à une infiltration médullaire

discrète, hépatique et très probablement ganglionnaire. 3 points très particuliers :

- 1°) une notion familiale, son frère est mort d'une maladie étiquetée leucémie lymphoïde chronique.

- 2°) le tableau clinique a comporté une symptomatologie neurologique de multinévrite.

- 3°) installation semble-t-il très rapide d'une amylose, massive, qui n'existait pas lors des deux premières ponctions biopsies hépatiques de janvier et mai 1963, et qui est évidente à l'autopsie 33 mois plus tard. Cholécystite suppurée en cours d'évolution. Présence d'un chromosome W. La mort est précédée d'une longue phase de diarrhée et de cachexie.
Présence chez un fils d'un faveur rhumatoïde.

ANNEXE A L'OBSERVATION N° 10 -

M ... D. - Sexe M. Né en 1893, mort en 1957, suivi à partir de 1951 pour des polyadénopathies d'extension progressive, au début isolées.

Biopsie ganglionnaire en 1952 : hyperplasie lymphoïde avec disparition de la structure folliculaire ;"il s'agit très probablement d'une lymphomatose leucémique ou aleucémique mais on peut exclure la possibilité d'une tendance lymphosarcomateuse". N.F.S. : Nle. La ponction sternale montre 2 % de cellules lymphocytaires. Rth. régression des adénopathies. En 1954, nouvelle biopsie ganglionnaire (Docteur MOUZON) : hyperplasie lymphoïde, aspects identiques aux précédents, même conservation relative de l'architecture de la pulpe, même prédominance lymphoïde avec participation réticulaire discrète ; infiltration lymphomateuse insulaire trans et extra-capsulaire.

EVOLUTION ULTERIEURE : marquée sur le plan clinique par l'installation de troubles digestifs, attribué à un ulcère vraisemblable. Sur le plan hématologique, les N.F.S. successives restent pratiquement Nles jusqu'au début de 1957, par contre, les deux ponctions sternales montrent une légère infiltration lymphoïde, 34 à 38 %. Durant cette époque, le malade est traité par association cortancyl-uréthane. Mars 1957, leucocytose commençant à s'élever : 20.000 puis 32.000 G.B., avec une formule qui s'inverse.

Traitement modifié, chloraminophène : 8 mg./j. + cortancyl. Puis la leucocytose monte régulièrement malgré ce traitement, 35 puis 50.000 G.B. : en juillet 1957, 185.000 G.B. ; en août 370.000 G.B. La formule comprend 90 % de lymphocytes. Et la moëlle est envahie massivement par les éléments lymphocytaires. Décès au mois d'août 1957, par une hématémèse.

Pas d'autopsie.

RESUME : Leucémie lymphoïde chronique terminale, après 5 ans d'évolution d'une maladie lymphoïde qui paraissait presque uniquement ganglionnaire avec une participation médullaire modérée au départ. Malheureusement, jamais d'Electrophorèse pratiquée, par contre les V.S. ont toujours été Nles. Ce qui élimine presque la macroglobulinémie.

OBSERVATION N° 11 -

P ... D. - Sexe M. - Agriculteur, né en 1901 ; mort en avril 1963.

Novembre 1958, apparaissent un prurit intense généralisé, évoluant par poussées, et entraînant des lésions de grattage, associé à des adénopathies et à une asthénie. Il ne voit un médecin qu'en mars 1959 pour une très violente douleur articulaire droite, et est adressé à l'Hôpital Saint-Louis le 2.4.1959. Aucun antécédent personnel sauf une hémoptysie isolée en 1956 ; l'enquête familiale est négative.

BILAN CLINIQUE : Malade en bon E.G. ; 65 kg. ; température 36°5 à 38°. Polyadénopathies de la taille d'une noisette à une mandarine ; hépatomégalie 2 travers de doigt ; splénomégalie 3 travers de doigt.

Radiographie pulmonaire : adénopathies hilaires bilatérales. Squelette : Nl ; Les radios de l'estomac montrent une hernie hiatale et un remaniement important du plissement de la grande courbure qui est attribué initialement à une localisation gastrique. Un essai de gastroscopie est un échec. Une nouvelle série de radios d'estomac faite ultérieurement ne confirmeront pas cette localisation gastrique. Tout le reste du bilan digestif est Nl.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 50 ; Protides tx : 85 g. avec 34 g. d'alb., 51 g. de glob. et un pic béta 2 très net. L'I.EL montre une macroglobulinémie et une augmentation importante des I.g.A. ; nette des I.g.G. U.C. : 4,6 S 59 % ; 7 S 23 % ; (19,5 g./l.) ; 18 S 16,6 % ; 26 S 1,4 % (soit 16,5 g. de constituants lourds) I.g.M. type K.

Traces de protéinurie ; pic paraprotéinurique type Kappa

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglob. 10,5 g. ; valeur glob. à 1 ; fer S. 125 gamma . 4.200 G.B. ; 50 PN ; 8 poly-éosino. ; 20 petits lymphocytes ; 10 grands lymph. ; 14 mono. Dans la moëlle modérément riche, 30 % de cellules lymphocytaires polymorphes. B.M. : 1 seule nodule de cellules inclassées. Ponction ganglionnaire montre une très nette prédominance de grands lymphocytes bleus, des lymphoblastes, très rares cellules réticulaires basophiles. Biopsie ganglionnaire : volume d'une prune, homogénéisation par des lymphocytes ; pas de plasmocytes. Infiltration très importante de la capsule. P.B.H. : infiltration périportale très importante par des lymphocytes. Cuti réaction : négative. F.O. veines volumineuses. Coagulation Nle ; Rein : R.A.S. B.S.P. : Nle. Rouge congo : négatif.

EVOLUTION : Le malade est mis à un traitement par Ethylène-Imine-Quinone, d'abord par voie I.V. en raison d'une ampoule de 10 mg./j. puis 2 par semaine, soit 500 mg. en tout. Ce traitement est suivi d'un traitement buccal. Les adénopathies régressent nettement, le prurit persiste . En mai 1961, le malade présente une circulation collatérale thoracique sans modification de l'image radiologique, des adénopathies très volumineuses, une hépatomégalie à 4 travers de doigt ; une splénomégalie à 2 travers de doigt. Il est mis alors au cortancyl : 60 mg.et au dibutyril 1 comprimé J. Régression des adénopathies et de l'hépatosplénomégalie . Sur le plan protéique, l'état reste stationnaire : 71,5 g. de protides tx. ; 35,5 g. d'alb. ; 17 g. de pic (juillet 1961). I. EL inchangée.

Le malade ne sera plus revu : en février 1963, les Protides Tx sont à 94 g. et l'immuno-électrophorèse a un profil inchangé. Décès en avril 1963.

RESUME : Macroglobulinémie à début très rapide, chez un homme de 57 ans, caractérisée cliniquement par l'importance des adénopathies, à la fois superficielles et médiastinales, et par un prurit très intense ; l'infiltration intéresse, outre les ganglions, la rate et le foie et de façon plus modérée la moëlle ; elle régresse sous chimiothérapie, et peut-être aussi la macroglobulinémie, qui s'accompagne d'une forte augmentation des 7 S. Le malade est malheureusement perdu de vue, et meurt au bout d'une évolution de 4 ans.

Sur l'allure clinique, et en particulier l'importance des adénopathies, on évoque plus une sarcomatose évolutive, qu'une maladie de Waldenström habituelle.

OBSERVATION N° 12 -

R ... D. - Sexe M. - Employé à la S.N.C.F., né en 1916. Décédé le 5 mai 1964.

Déportation en Pologne pendant la guerre de 1940, amaigrissement de 20 kg. 1947 : ictère prolongé pendant 4 mois, au décours aurait été notée une splénomégalie. Avril 1958 : épididymite bilatérale d'étiologie inconnue. Mai 1958 : Zona intercostal gauche, au niveau de D5, très important et douloureux, rechutant en juillet sous forme de quelques vésicules, et laissant derrière lui des séquelles douloureuses très intenses. Quelques jours après le zona, installation d'une paraplégie avec ébauche de syndrome de BROWN-SEQUARD. Troubles pyramidaux bilatéraux, troubles moteurs gauches, troubles sensitifs droits. Discret nystagmus, pupille gauche, plus grande que la droite.

Evolution rapidement régressive. Un bilan est fait dans le service du docteur BONDUELLE à l'Hôpital Saint-Joseph, qui montre la persistance de séquelles neurologiques, sous forme d'une parésie discrète du membre inférieur gauche, et de troubles sensitifs du membre inférieur droit. Incontinence anale. Ponction lombaire : Nle. N.F.S. : Nle ; V.S. : Nle. On pose le diagnostic de myélite, probablement sclérose en plaque.

En fait, aucune évolution neurologique ne sera notée ultérieurement contredisant partiellement ce diagnostic. Troubles digestifs dont le début semble remonter à la déportation, se manifestant par des diarrhées, sans épisodes dysentériques, survenant par épisodes de dix jours environ. Novembre 1961, une appendicectomie est décidée, mais à l'induction anesthésique par Phénergan-Dolosal, accident brutal d'anaphylaxie, avec pseudo-asthme et éruption urticarienne. Ultérieurement, il aura d'ailleurs des accidents avec la bi-pénicilline, et les sulfamides, (malaises, température élevée, oedème de QUINCKE, cyanose).

A partir de 1959 : infections respiratoires et otorhinolaryngologiques à répétition : 1959 : otite droite, traitée à l'Hôpital de Beaumont sur Oise. Ablation d'un polype nasal. 1960 : poussées de bronchite, de sinusite frontale. Décembre : Coryza muco-purulent bilatéral. Mai 1961 : Pneumonie droite, pour laquelle il est hospitalisé dans le service du Professeur Caroli à Saint-Antoine. A cette époque : N.F. : Nle en dehors de la leucocytose. Juillet 1961 : Rhinorrée fétide, croûtes, ulcérations de la cloison avec perforation. Enfin plusieurs épisodes fébriles appelés grippe.

Une dyspnée d'effort est signalée pour la première fois en juillet 1959, et motive une consultation cardiologique chez le docteur FACQUET. Celui-ci pose le diagnostic d'I.V.G. discrète ; devant une tachycardie, un bloc de branche gauche, transitoire, le malade est mis à la digitaline. Il le reverra en Octobre 1962, et c'est à cette époque qu'est découverte pour la première fois l'anémie, l'accélération de la V.S. Cette anémie reste inexpliquée : pas de sang dans les selles, deux transits gastriques normaux séparés par un court traitement d'épreuve (motivé par une mauvaise réplétion du bulbe). Ponction sternale en mars 1963, aurait été Nle. On pratique 7 transfusions.

26.8.1963 : le malade est hospitalisé à l'Hôpital de Beaumont sur Oise, Cliniquement : température : Nle ; splénomégalie variable et peu importante. Protides tx : 116 g., dont 41 g. d'albumine, 75 g. de globuline. Thymol : 3 ; Kunkel Zn : 200 u. 1.280.000 G.R. ; valeur globulaire à 1 ; 2.500 G.B., dont 54 polyneutro. ; 16 lympho. 30 mono. ; le 18 septembre : 2.500.000 G.R. ; 1.900 G.B. ; 41 polyneutro. ; 36 lympho. ; 21 mono. ; 2 plasmocytes. Plaquettes : 130.000. Ponction sternale blanche. Cholestérol total : 1,30 g. ; bilirubine totale : 12 mg. ; urée 0,60 g. Le malade reçoit 15 transfusions, de la vitamine B 12, du fer, d'autres vitamines.

Le malade entre à l'Hôpital Saint Louis le 26.10.1963.

Cliniquement : pâleur, température à 38°6 ; foie : 26 cm. sur la ligne mamelonnaire ; rate : 4 travers de doigt ; souffle systolique peu intense ; hydrocèle vaginale gauche.

RADIOS : Squelette : Nl.

BILAN PROTIDIQUE : V.S. : 165. Le 28.10.1963, 118 g. de protides tx. avec 25 g. d'albumine, 76 g. de gamma-globul. avec un pic très net. Thymol : 3 ; Kunkel : Zn : 200 - Cryoglob. en abondance. L'I.el. ne montre pas de précipité, les I.g.A. sont non vus, les I.g.G. sont diminués modérément. L'U.C. : 4 S 39 % ; 6 S 14 % (?) ; 18 S 41 % ; 26 S 6 %. (soit 55,46 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie à 1,35 g./24 h. - Paraprotéinurie type Kappa. F.R. positif (avec anti-gamma-globul. humaine). B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 940.000 G.R. ; valeur globulaire : 1. 210 gamma de F.S. (saturation : 62 %) 600 G.B. ; dont 40 PN. ; 56 lympho. ; 4 mono. ; 55.000 plaquettes. Moëlle pauvre : 71 lympho. et 14 plasmocytes ; mastocytose : 5 %. B.M. : densité augmentée, infiltration diffuse, uniquement plasmocytaire. Hypoplasie myélofde importante. Empreinte d'un ganglion axillaire droit : 97 % de lymphocytes, bleutés, 1 plasmocyte ; quelques mastocytes. L'histologie montre un aspect d'adénite chronique non spécifique (lamesnon revues). Au .F.O.: veines dilatées avec un courant granuleux très important, nombreuses hémorragies péripapillaires. Hémostase : thrombopénie importante, déficit en facteur VII + X, Fibrine : 3,75 g. Etude du caryotype dans le sang, ne montre aucune anomalie sur 16 mitoses. Enfin l'étude de l'anémie, révèle un test de Coombs : Coombs gamma positif au 1/32, Coombs non gamma : positif au 1/40. Une étude de la survie des globules rouges marquées au chrome 51 (survie des globules rouges étrangers) montre l'absence d'hémolyse et par un calcul indirecte la production apparaît peu différente de 0.

BILAN HEPATIQUE : S.G.P.T. : 160 u. phosphatases alcalines : 7 u. ; bilirubine totale : 6 mg. dont 3 mg. de bilirubine libre. B.S.P. : 9 mg. à la 15ème minute ; 4 mg. : 45ème minute. Calcémie : 80 mg.

EVOLUTION : Les transfusions donnent de grosses réactions fébriles, et on est obligé d'employer des globules lavées, puis du sang déleucocyté, elles sont alors bien tolérées. La température reste à 38° sans cause, l'hémoculture est négative, culot urinaire stérile. Diminution spontanée durant le premier mois d'hospitalisation du volume de la rate et du foie. L'aplasie s'aggrave : 26 % de polynucléaires sur 600 G.B. ; 0 élément granuleux dans la moëlle.

Le 30.11., la température monte à 38°7, et c'est alors qu'on met le malade au cortancyl à la dose de 150 mg., associé à la tétracycline 1,50 G.

Le 8.12., pneumopathie droite. On associe alors la colimycine en perfusion I.V. continue à la dose de 10 millions/J.

Le 11.12., température à 41° et apparition d'un ictère et un état extrémément grave. On augmente la colimycine à 20 millions. Il est toujours au cortancyl : 100 mg., hémi-succinate d'hydrocortisone : 500 mg., tifomycine : 1 g., staphylomycine : 1,50 g. ; mycostatine : 8 comprimés ; Rocmaline : 1 flacon par jour. La température baisse alors progressivement, tandis que le foyer pulmonaire diminue ; petites hémorragies intestinales de sang rouge le 20.12. avec une chute transitoire de la T.A. Entre le 21 et le 23.12., apparaît une crise urinaire, l'ictère pâlit, la température est à 37°5. Amélioration clinique considérable. Arrêt des antibiotiques le 27.12.

EVOLUTION PROTEIQUE : Si le 3 et le 6 décembre, les protides tx sont encore à 121 puis 130 g., le 12 décembre, ils ne sont plus qu'à 84 g. ; dont 44,5 g. de gamma-globul. ; le 23.12., ils sont à 55 g. dont 16 g. de gamma-globul., et le 28.12, 49 g. de protides tx, dont 9,5 g. de gamma-globul. L'U.C. faite ce jour montre : 4,7 S 79 % ; 6,6 S 13 % ; 19 S 8 % (soit 4 g. de constituants lourds). Sur les EL.

ultérieures le pic persiste, le test de S.I.A. reste positif et il n'y a plus de cryoglobul. Le 10.1.1963 l'U.C. montre : 4,7 S 78 % ; 6,6 S 15 % ; 19 S 7 % sur 47 g. de protides tx.

EVOLUTION HEMATOLOGIQUE : 12.12., il n'y a encore que 800 G.B. dont 56 % de PN., une myélémie à 26 %. Le 16.12., 3.200 G.B., dont 68 PN. et une myélémie à 26 %. Le 24.12., 4.200 leucocytes, dont 64 % de PN., et 9 % de myélémie. Dans la moëlle, ce jour là, 76 % d'éléments granuleux sur une moëlle pauvre. Par contre à cette époque, les autres lignées n'ont pas encore redémarré, les transfusions quotidiennes sont nécessaires jusqu'au 11.1. et les réticulocytes sont encore à 0,2 % le 24.12. De même les plaquettes sont à 40.000 et il n'y a pas de mégacaryocytes dans la moëlle.

EVOLUTION HEPATIQUE : Le 11.12. la bilirubine totale est à 200 mg. dont 8 mg. de bilirubine libre, cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,50 / 1,25 g. Les transaminases, S.G.P.T. sont à 20 u. Complexe prothrombique inchangé. Fibrine à 10,75 g. Le 7.12., les S.G.P.T. 95, les S.G.O.T. 125. Enfin le 21.12., bilirubine totale : 48 mg., transaminases à 30 u., cholestérol estérifié sur cholestérol total : 2,20 g. / 3,50 g.

EVOLUTION RENALE : L'urée commence à monter à partir du 11.12. et s'accompagne d'une importante hyponatrémie à 119 puis 114 milli-équivalant. Il s'agit d'une insuffisance rénale à diurèse conservée, très vraisemblablement dûe aux doses importantes de colimycine données au malade.

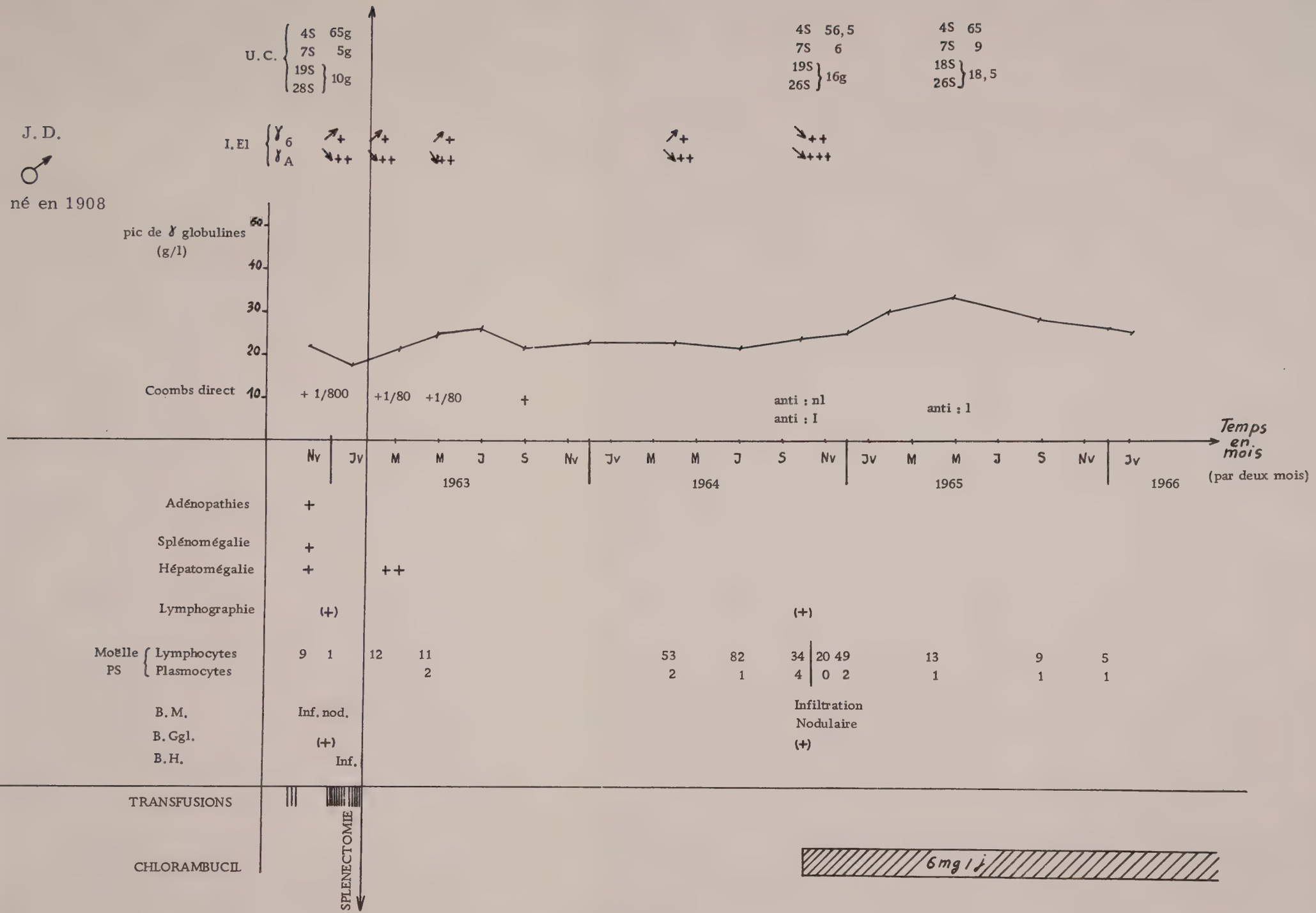
EVOLUTION ULTERIEURE : Rien à signaler sur le plan protéique, si non qu'en mars 1964, il n'y a plus de pic dans les urines qui contiennent encore 0,40 g. de protéine. Par contre il persiste un pic à l'EL. sérique. Sur le plan hématologique, il persiste une discrète anémie autour de 3 millions de G.R. avec entre 1 et 6 % de réticulocytes. Coombs positif en mars 1964, au 1/80. 6.000 G.B. avec une formule Nle. 230.000 plaquettes ; la moëlle sternale est Nle.

Il persiste des anomalies hépatiques avec une bilirubine entre 18 et 38 mg., les phosphatases alcalines sont à 18 u., les S.G.P.T. à 220 u., un cholestérol total à 2,50 g. et une B.S.P. 13 mg. à la 15ème minute, 6 mg. à la 45ème minute : tableau rétentionnel. Sur le plan rénal, l'urée sanguine est revenue à 0,35 g. avec des épreuves fonctionnelles qui sont ininterprétables chez cet homme incontinent.

Le malade sort de l'Hôpital Saint-Louis. De nouvelles infections surviennent: en Janvier, une pneumopathie droite, Février : otite ; Avril 1964 : pneumopathie gauche, avec un pneumothorax localisé à la base gauche. Décès le 5.4.1964. Pas d'autopsie.

RESUME : Chez un homme de 47 ans, aux antécédents multiples ; ictère prolongé, myélite très vraisemblablement post-zostériennes hyper sensibilité à divers médicaments infections a repétition tant O.R.L. que pulmonaire. Survenues successives dans l'espace d'un an, d'une anémie dont on ne trouve pas la cause, d'une grande aplasie médullaire, avec pancytopénie périphérique, infiltration plasmocytaire diffuse. C'est alors qu'est découverte la macroglobuline qui est considérable, et s'accompagne d'une cryoglobuline, d'une importante diminution des I.g.A. et d'une augmentation des 7 S (16,5 g.). Présence d'un F.R. et d'une paraprotéinurie type Kappa. A priori rien ne permet de réfuter devant un tel tableau le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström (d'autant que la cytologie parle de lymphocytes et non de plasmocytes). Mais l'évolution ultérieure est beaucoup plus particulière. En effet en quelques jours, s'enchaînent une nouvelle pneumopathie avec tableau infectieux grave, un ictère, une insuffisance rénale très probablement d'origine thérapeutique. Quelques jours avant est institué un traitement par la corticothérapie à très fortes doses et au bout de 12 jours on note une diminution déjà considérable de l'hyperglobulinémie, qui continue jusqu'à ce que en moins d'un mois il ne persiste plus qu'une augmentation très modérée de la macroglobuline, avec des protides totaux bas. Disparition de la paraprotéinurie, persistance du pic sérique. De même la moëlle se normalise complètement. Il persistera

TABLEAU EVOLUTIF N° 9



cependant une discrète anémie avec Coombs + et une note rétentionnelle hépatique. Les infections se succèdent et le malade meurt au décours de l'une d'entre elles. En l'absence d'autopsie, cette observation reste pratiquement ininterprétable. S'agit-il de la rémission d'une macroglobulinémie au cours d'une hépatite, comme il en existe dans la littérature, d'un effet quasi instantané du cortancyl à fortes doses, ou faut-il penser que chez un sujet particulier, très sensible aux infections et aux médicaments, se sont développées une aplasie, une hépatite d'origine toxique ou virale, avec macroglobuline réactionnelle qui au lieu d'être diffuse, était en pic ?

OBSERVATION N° 13 -

J ... D. - Sexe M. - Mécanicien· électricien, né en 1908.

Accident de voiture en Octobre 1962, avec fracture de la rotule droite, à cette occasion est pratiquée une N.F.S. qui montre une anémie. En fait asthénie et dyspnée d'effort depuis 4 mois. Il est adressé à l'Hôpital Saint-Louis le 28.11.1962.

Antécédents personnels : Surdité apparue progressivement à l'âge de 20 ans, surtout droite. Fièvre typhoïde à l'âge de 15 ans ; en 1939 : adénite aiguë cervicale, résolutive en 15 jours. Aucun antécédent familial notable.

BILAN CLINIQUE : 59 kg - Température 37°6, pâle et subictérique. Très petites adénopathies axillaires et inguinales. Hépatomégalie débordant de 6 cm. ; splénomégalie débordant de 4 cm.

Radios pulmonaires : Squelette : Nl. Bilan digestif radiologique complet : Nl. Lymphographie : adénopathies augmentées en nombre, en volume, de façon homogène, la trame est agrandie, régulière. Aspect limite sur lequel on ne peut conclure : Hyperplasie (?).

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 150. Protides tx : 80,5 g. : Alb. 45 g. Gamma globuline 22,5 g. avec un pic en gamma. I. EL. : précipité partiellement dépolymérisé par la cystéine. Ligne des I.g.M. légèrement incurvée ; I.g.A. très diminués ; I.g.G. modérément augmentés. U.C. : 4,7 S 81 % ; 6,8 S 6 % ; 19 S 12 % ; 28 S 1 %. (10,4 g. de constituants lourds)I.g.M. type L. Pas de protéinurie décelable sans concentration.
F.R. = 0. ; Anticorps antinucléaires = 0 : B.W.: négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine 7,5 g. : valeur globulaire : 1,1. Réticulocytes : 21 % ; 95 gamma de fer sérique ; le test de Coombs direct est positif au 1/800 ; agglutinines froides 1/16 ème. 12.800 G.B. : 49 PN. ; 1 éosino. ; 42 lymphocytes ; 7 mono. ; 220.000 plaquettes. Dans la moëlle entre 1 et 12 % de lymphocytes. B.M. : moëlle dense, infiltration en ilôts de lymphocytes : hypoplasie myélofde. Frottis ganglionnaire presque totalement lymphocytaire : mastocytose. Biopsie ganglionnaire : ganglion de la taille d'une cerise, normal, en dehors d'une légère diminution des centres clairs, et d'une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire. Rate : grands lymphocytes bleux et une légère métaplasie myélofde et érythrocytaire. Pas de plasmocytes, ni de mastocytes. P.B.H. : infiltration lymphocytaire péri-portale. Cuti réaction positive ; F.O. : une petite hémorragie : coagulation : Nle. une seule fois une hypoconvertinémie à 37 %. Rein : Nl. Uricémie 42 mg. à 60 mg. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 1,30 / 1,80. B.S.P. : Nle. Recherche d'amylose négative. (rouge congo ; biopsie rectale). Des caryotypes sont pratiqués deux fois sur la moëlle, une fois sur le sang, il est seulement observé 6 mitoses en tout.

EVOLUTION (Cf. Tableau).

Alors que le malade reçoit 18 transfusions dans l'espace de 2 mois, il n'aura plus jamais besoin de transfusion après sa splénectomie pratiquée le 23.1. 1963, et qui montre une rate de I, 080 Kg. sur laquelle on trouve une simple hyperplasie lymphocytaire avec des dépôts d'hémosidérine.

De janvier 1963 à octobre 1964, soit durant 21 mois, le malade n'est pas traité. Sur le plan clinique : R.A.S. Il a repris son travail.

Sur le plan protéique (voir tableau : aucune modification.)

Sur le plan hématologique, le malade n'est plus anémique, le 7.2. soit 15 jours après sa splénectomie le Coombs direct n'est plus qu'à 1/80 ème; agglutinine froide : 1/16ème. Les N.F.S. successives montrent à plusieurs reprises une leucocytose entre 15.000 et une fois même 27.000 avec une formule le plus souvent inversée. Sur les ponctions sternales existe à partir de Mai 1964, une nette infiltration lymphoïde entre 20 et 50 % de petits lymphocytes monomorphes.

En octobre 1964 : réhospitalisation pour bilan :

1°) - U.C. montre 20 % de constituants lourds : soit 15,7 g. (protides tx : 78,5 g.)

2°) - Le test de Coombs est pratiqué avec des antiglobul. spécifiques. Il n'est positif qu'avec l'anticomplément. L'élution à 56° révèle un anti nl., actif à 37° et un anti I actif à 4° (Professeur Agrégé SALMON).

3°) - La B.M. est identique à la précédente mais on n'y note pas d'hypoplasie myéloïde. Réticuline +.

4°) - Biopsie ganglionnaire : ganglion de la taille d'un haricot ; aspect identique au précédent.

5°) - Une nouvelle lymphographie montre un aspect identique au précédent mais plus accusé.

Le malade est alors mis au chloraminophène à la dose de 6 mg./J. à partir d'octobre 1964 en traitement continu qui dure depuis maintenant 18 mois. Sur le plan clinique : R.A.S. L'E.G. : bon; à noter des selles molles et fréquentes. Sur le plan protéique, aucune influence ; enfin au point de vue hématologique, l'hémoglobine reste Nle; la leucocytose se stabilise autour de 8 - 9.000 avec une formule Nle et une légère éosinophilie : 4 %. A partir d'avril 1965, on ne trouve plus que 20 % de lymphocytes dans la moëlle. A noter qu'à la même époque le test de Coombs est négatif et que l'élution ne décèle plus qu'un auto- anticorps anti-érythrocytaire de spécificité anti I.

EN RESUME :

Macroglobulinémie révélée par une anémie hémolytique à l'âge de 54 ans, cette anémie étant le seul symptôme pathologique. A cette époque l'infiltration est extrémement modé modérée tant sur le plan médullaire que sur le plan ganglionnaire et sur le plan hépatique. La splénectomie guérit l'anémie hémolytique cependant qu'il persiste après elle, des anticorps anti-érythrocytaire durant au moins 20 mois ; pendant cette période d'évolution spontanée l'infiltration lymphoïde s'est accusée. On décide de mettre le malade au chloraminophène qui au bout de 18 mois n'a encore eu aucune action sur le plan protéique, mais parait avoir fait régresser l'infiltration.

OBSERVATION N° 14 -

R ..., F. - Sexe M. Ajusteur, né en 1906.

Février 1962, épisode grippal, asthénie, dyspnée d'effort, il consulte alors son médecin qui découvre une anémie. Il est hospitalisé successivement dans le service du Docteur ABAZA à l'Hôpital Villeneuve Saint-georges, puis à l'Hôpital Saint-Louis à partir du 28.6.1962.

BILAN CLINIQUE : 73 kg., température à 37°, pâleur, pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie, pôle inférieur de rate. V.S. : 173.

Protides tx : 115 g. ; alb. : 33 g. ; gamma glob. : 78 g. ; pic en béta 2, thymol : 2 ; Kunkel : Zn 1 ; I. EL. montre une forte ligne de précipitation des I.g.M. incurvée à son extrémité cathodique, une diminution importante des I.g.A. et des I.g.G. U.C. : 4 S 49 % ; 7 S traces ; 19 S 43 % ; 25 S 6,5 % ; 30 S 1,3 % (58,40 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie entre 1,20 g. et 2,40 g./l., et ultérieurement une électrophorèse montre un pic - paraprotéinurie type Kappa ; F.R. = 0 ; B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine entre 7 et 5 g. ; valeur globulaire : 1 ; réticulocytes 3 à 8 %. Fer sérique 1 fois 130 gamma, 1 fois 55 gamma ; petite érythroblastose. N.F. blanche : Nle ; 28 % de grands lymphocytes. 270.000 plaquettes; la moëlle est très riche, avec 15 à 20 % de lymphocytes polymorphes. 5 à 10 % de plasmocytes. B.M. : moëlle très pauvre avec une infiltration lymphocytaire en ilôt, et plasmocytaire. Réticuline = 0. Aplasie myéloïde. Cuti réaction positive. Pas de P.B.H. ; Pas de biopsie ganglionnaire. F.O. : veines dilatées, quelques hémorragies ; Cuti réaction +. Les tests de l'hémostase sont perturbés une seule fois avec un temps de saignement supérieur à 10' suivant la méthode de DUKE, un Quick à 45 % avec un facteur VII + X à 40 %, une consommation de prothrombine anormale (14" - 15"). Tous les autres examens de l'hémostase pratiqués sont normaux. Reins fonctionnellement normaux, une fois une hématurie macroscopique. (105.000 hématies/minute). Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,6 / 0,8. B.S.P. 1 fois Nle ; la 2ème fois : légère rétention 9 mg. à la 45 ème minute. Phosphatases alcalines : Nles. Recherche d'amylose : négative. (rouge congo et biopsie rectale).

EVOLUTION : Le malade reçoit 20 transfusions dans l'espace de 4 mois, pour tenter d'équilibrer son anémie hémolytique ; pendant la même période il est mis au cortancyl à la dose de 50 mg./J. Une splénogramme est pratiqué le 4.9.1962, montrant une très forte plasmocytose de 20 à 30 % et c'est dans les suites de cette ponction de rate qu'on est obligé de faire une splénectomie en urgence. Rate de 800 g. Infiltration de plasmocytes murs dans la pulpe rouge. Après cette splénectomie les protides tx restent inchangés entre 100 g. et 114 g. Alb. de 17 à 29 g. gamma glob. de 70 à 95 g. Le chiffre de l'hémoglobine se stabilise autour de 10-11 g. Le Coombs direct est encore positif au 1/80 ème le 28.8. et négatif le 25.9., soit 20 jours après la splénectomie. Etude ultérieure de la survie des hématies marquée par le chrome 51, montre l'absence d'hémolyse (durée de vie : nle) mais une production insuffisante. La N.F. blanche reste normale ; l'infiltration lymphocytaire polymorphe reste discrète, moins de 20 %, avec plasmocytose supérieure à 10 %. Le malade reçoit encore 10 mg. de cortancyl pendant quatre mois, puis le cortancyl esr arrêté. Au point de vue clinique, apparaissent deux faits nouveaux, des fourmillements de la jambe gauche partant du creux poplité au talon, et de la main gauche, s'étendant le long du bord cubital de l'avant-bras. D'autre part, l'apparition de lombalgies persistantes après effort, suffisamment intenses pour nécessiter du palfium. Le malade est réhospitalisé en mars 1963, aucun fait clinique nouveau sauf des hématomes thoraciques spontanés. On met en évidence par des clichés du rachis lombaire, l'écrasement de L1 et L5. Le malade est alors perdu de vue pendant 2 ans, durant lesquels il aurait été très bien d'après ses dires, sauf qu'en 1963 il aurait présenté un strabisme gauche ayant duré 6 mois et une lombosciatique gauche. Néanmoins, il continue à faire du jardinage et a repris un poids Nl.

En mai 1965, réhospitalisé à Chartres pour hématurie, l'intervention montre qu'il s'agissait d'un papillome de la vessie, bénin.

C'est alors que l'Hôpital de Chartres le renvoit dans le service de Monsieur Jean-Bernard le 12.6.1965. Température à 37°. Etat général relativement conservé. Foie : 2 travers de doigt ; pas d'adénopathie. Poumons normaux ; (a présenté une infection pulmonaire en post-opératoire).

L'examen neurologique : (Docteur CAMBIER) montre de nombreuses faciculations, une atteinte cubitale droite au niveau du premier espace inter-osseux et lombricaux, une atteinte du sciatique poplité externe gauche, avec diminution de la force musculaire des péroniers et paresthésie distale. Abolition des réflexes tricipitaux et achiléen gauche. Bref, un tableau de multinévrite.

BILAN PROTEIQUE : 93 g. de protides tx. ; 17 g. d'alb. ; 67 g. de gamma glob. L'I. EL. est identique - U.C. : 4,9 S 60 % ; 7 S 3 % ; 19 S 23 % ; 26 S 9 % ; 31 S 4 % ; (soit 36 g. de constituants lourds).

Sur le PLAN HEMATOLOGIQUE : 11 g. d'hémoglob. 90 gamma de Fer Sérique, 25.000 G.B. ; 60 PN. ; 35 lympho. ; 400.000 plaquettes ; infiltration par 31 lymphocytes, 1 plasmocyte. A noter que la calcémie était à 100 mg. par l. et la calciurie à 120 mg./ 24 h. Les radios du rachis montrent cette fois-ci, outre l'écrasement des vertèbres lombaires, l'écrasement de D11 - D 10, D9, D7.

Le malade refuse la lymphographie. La B.M. est un échec. Etant donné le caractère absolument stable et peut être même un peu régressif de cette macroglobulinémie et l'absence de notions bien précises sur l'infiltration et sa topographie on ne décide pas pour l'instant le traitement par le chloraminophène.

EN RESUME :Forme révélée par une anémie hémolytique avec une infiltration très modérée, mais une importante aplasie du tissu myélofde normale. Macroglobulinémie très importante qui entraîne peu de troubles, quelques troubles hémorragiques discrets, une atteinte du fond d'oeil. Très bon effet d'une splénectomie qui guérit l'anémie, mais ne modifie pas la macroglobulinémie. Deux types de complications :

1°) - des tassement rachidiens multiples, pour lesquels il est difficile d'incriminer la corticothérapie car ils semblaient pré-exister à celle-ci et elle a d'ailleurs été donnée à des doses modestes; pour lesquels il est aussi difficile d'incriminer l'âge (56 ans).

2°) Une multinévrite d'allure assez bénigne.

Dans ce cas, en l'absence de lymphographie, on ignore le siège de l'infiltration prédominante et de la sécrétion. Présence d'un chromosome W.

OBSERVATION N° 15 -

S .... F. - Sexe F. - Commerçante, née en 1909.

1960 : découverte d'une tuberculose ostéo-articulaire du poignet et du coude gauche pour laquelle la malade reçoit une chimiothérapie antituberculeuse et du cortancyl durant 6 mois. Le diagnostic a été vérifié par biopsie.

1961 : Ictère pendant 21 jours ; c'est à son retour de Berck, alors que sa tuberculose ostéoarticulaire paraît guérie, que le Professeur De SEZE s'étonnant de la persistance d'une accélération de la V.S. en l'absence de tout autre signe clinique, fait pratiquer une EL. et une immuno EL. qui permettent de diagnostiquer une macroglobulinémie. A noter qu'en 1955, cette malade avait déjà une V.S. élevée. Septembre 1965 : la malade présente brusquement des douleurs épigastriques, sans horaire précis, avec vomissements, anorexie. Des clichés gastriques montrent une rigidité de l'angle gastrique au niveau de la petite courbure, un petit spicule, et une image en demi teinte sur la petite courbure antrale. Le diagnostic posé avant l'intervention était celui de lymphosarcome gastrique. Ce diagnostic a été confirmé à l'intervention et surtout par l'examen histologique de la pièce qui montre plusieurs ulcérations de siège pré-pylotique.

Infiltration lymphocytaire et lymphoblastique massive de la muqueuse dans le reste de la paroi et dans les zones non ulcérées on retrouve une grande quantité d'amas de cellules lymphocytaires avec quelques éléments plasmocytaires. Amas lymphocytaire identique dans la séreuse, atrophie de la muqueuse duodénale.

Les ganglions prélevés, épiploïque, coronaire etc .... sont le siège d'une homogénéisation plus ou moins poussée de leur structure avec disparition des centres claires, et envahissement de la capsule. On retrouve dans la plupart des ganglions, des plages de substance hyaline. Après la gastrectomie qui a eu lieu en décembre 1965, la malade entre à l'Hôpital Saint-Louis en février 1966.

Antécédents : 1930 : ablation de trompe et ovaire droit pour kyste de l'ovaire.

1950 : érésypèle angulo-maxillaire droit.

BILAN CLINIQUE

58 kg. Bon E.G. Température entre 37°2 et 37°8. Micro-adénopathie dans l'aine gauche Foie débordant de deux travers de doigt, pôle inférieur de rate perçu. Tension artérielle : 12/7 ; eczéma micro-folliculaire. Le bilan digestif y compris le transit du grêle est Nl. Porose diffuse de tout le squelette. U.I.V. : Nle. Lymphographie : réseau Nl le premier jour ; les ganglions, le deuxième jour, sont augmentés de volume, de façon modéré, trame dense, un peu trabéculée, atteinte homogène. Evoque plus une hyperplasie qu'une hémopathie maligne ?

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 95 : protides tx : 75,5 g. Alb. : 31, gammaglobul. : 32 g. Pic étroit en gamma ; l'I. EL montre une diminution modérée des I.g.A importante des I.g.G. - U.C. : 4,5 S 72 % ; 7,1 S 8 % ; 18 S 17 % ; 28 S 3 % (soit 15,10 g. de constituants lourds). I.g.M. Type K. 0,50 g./l. de protéinurie : EL. Présence de 2 pics étroits . F.R. = 0. Anticorps anticuléaires positivité très faible avec aspect moucheté. Anti staphylolysines = 0. Anti streptolysine = 25 u. Anti toxine tétanique - de 1/300.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglob. : 11 g. ; Réticulocytes : 0,2 % ; 95 gamma de F.S. . saturation 38 %) 2.800 G.B. avec une formule Nle. 90.000 plaquettes. Dans la moëlle on retrouve entre 5 et 15 % de lymphocytes et entre 2 et 3 % de plasmocytes. Une B.M. : moëlle de densité très diminuée, avec une infiltration en ilôts de lymphocytes. Grande hypoplasie myéloïde. Dans le foie, infiltration péri-portale lymphocytaire très modérée. Cuti réaction : positive. F.O. : Nl. Hémostase : thrombopénie, fibrine : 3,15 g.

Tous les autres examens sont normaux. Reins : fonctionnement Nl. Uricémie à 50 mg. Cholestérol total à 2,05 g. B.S.P. : Nle. Calcémie 95 mg. ; calciurie : 425 mg./l. Recherche d'amylose négative et par la biopsie rectale et par la P.B.H. La malade est mise sous chloraminophène.

RESUME : A l'âge de 46 ans, est déjà notée une V.S. accélérée, à 52 ans est découverte fortuitement, au décours d'une tuberculose ostéo-articulaire une macroglobulinémie asymptomatique. A 56 ans, lymphosarcome gastrique opéré, il existe une atteinte ganglionnaire modérée retrouvée par la lymphographie et par l'histologie des ganglions prélevés à l'intervention. Pancytopénie périphérique avec grande hypoplasie myéloïde, et infiltration lymphocytaire en ilôts, très discrète, petite infiltration hépatique.

OBSERVATION N° 16 -

E ... G. - Sexe M. - Menuisier. Né en 1905.

Avril 1965, survenue brutale d'un amaigrissement de 10 kg. en 8 jours, de douleurs des 2ème et 3ème articulations métacarpo-phalangiennes de la main gauche, d'apparition progressive en 15 jours, et d'une tuméfaction au même niveau sans augmentation de la chaleur locale.

A cette occasion : N.F.S. : V.S. : montrent une anémie et une accélération importante de la V.S. Est alors vu par le Docteur STRAUSS à Dijon, en juin 1965,

bilan clinique négatif ; V.S. à 147 ; protides tx à 106 g. avec 30 g. d'albumine ; 8 g. d'alpha 2 globul. ; 59 g. de gamma glob. ; I. EL faite par le Pr. Agr. CREYSSEL à Lyon, permet le diagnostic de macroglobulinémie. Sur le plan hématologique il existe une anémie importante à 3.000.000 de G.R. ; une N.F. blanche Nle, et une moëlle infiltrée par 60 à 70 % d'éléments lymphocytaires. Un dosage d'uricémie la montre à 110 mg. ; l'épisode articulaire est rattaché à une goutte, ce qui parait vraisemblable.

Entre à l'Hôpital Saint-Louis en Juillet 1965.

Antécédents personnels : Depuis 10 ans, douleurs des coudes et genoux, fugaces à début brutal disparaissant en quelques heures. Intoxication éthylique importante.

Antécédents familiaux : Diabète chez une soeur ; une autre soeur morte d'un K. du sein ; et une de K. du rectum. Un de ses fils est mort d'un coma diabétique. Pas d'enquête biologique.

EXAMEN CLINIQUE : Bon E.G. ; pâleur ; existence d'adénopathies gauche et droite (noisette). Hépatomégalie ferme (18 cm. sur la ligne mamelonnaire), pôle inférieur de rate.

Pas d'exploration digestive radiologique. Squelette : ostéoporose discrète. Lymphographie : adénopathies en nombre normal, de volume très augmenté avec un aspect trabéculé mais aussi certains ganglions fantomatiques et lacunaires. Enfin, il existe un réseau fin avec stase à la 24 ème heure évoquant un processus de fibrose.

BILAN PROTEIQUE : Electrophorèse identique à la précédente avec 98 g. de protides tx ; 21 g. d'albumine ; 63 g. de gamma glob. Un précipité dépolymérisé par la cystéine à l'I.EL. La ligne de précipitation des I.g.M. est légèrement incurvée I.g.A. non vus ; I.g.G. abaissés de façon importante. U.C. : 4,8 S 48 % ; 6,3 S 3 % ; 18 S 43 % ; 26 S 6 % (soit 47 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie à 0,20 g./l. avec un pic étroit et paraprotéinurie type Kappa. Pas de F.R.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 10 g. d'hémoglobine ; 70 gamma de F.S. ; 8.600 G.B. avec 58 PN. ; 32 lympho. ; 10 monocytes ; 280.000 plaquettes. Dans la moëlle une fois 32 %, une fois 86 % de lympho. ; 4 à 5 % de plasmocytes. Lymphocytose monomorphe. Moëlle très dense avec une infiltration lymphocytaire diffuse. Grande hypoplasie myéloïde ; Ponction ganglionnaire montrant une grande infiltration lymphocytaire avec cependant 6 plasmocytes. P.B.H. : infiltrats lymphocytaires périportaux. Cuti réaction : négative. Fontionnement rénal : Nl. ; B.S.P. : Nle. Coagulation : Nle, avec un discret abaissement de la prothrombine.

EVOLUTION : Le malade est alors mis au chloraminophène d'abord 10 mg. pendant 2 mois, puis 8 mg. par jour, jusqu'à présent. En mars 1966, au point de vue clinique, les adénopathies axillaires ont régressé (pois) et il persiste une adénopathie rétro-crurale gauche. Foie : 12 cm. sur la ligne mamelonnaire ; splénomégalie non perçue. Au point de vue protéique : V.S. : 122 ; Protides tx : 76,5 g. avec 28 g. d'albumine, 7,5 g. de α 2 glob. ; 32 g. de gamma. Hémoglobine : 10,25 g. ; 5.400 G.B. avec 60 PN. ; 13 lympho., 6 mono., 530.000 plaquettes ; la moëlle est riche avec 5 lymphocytes, le contrôle de lymphographie montre une régression importante du volume de toutes les adénopathies.

EN RESUME : Chez un homme de 59 ans, découverte d'une macroglobulinémie à l'occasion peut-être d'un accident intercurrent : goutte ? ; la macroglobulinémie importante entraîne peu de symptômes, en particulier pas d'hémorragie. L'anémie malgré l'absence d'étude isotopique, est vraisemblablement due à la grande hypoplasie de tissu myéloïde Nl notée à la B.M. L'infiltration est évidente cliniquement sous forme d'adénopathies, d'un gros foie et d'une discrète splénomégalie. Radiologiquement la lymphographie est très pathologique. Infiltration diffuse et monomorphe de la moëlle. Effet remarquable du traitement par le chloraminophène qui fait régresser en l'espace de 4 mois, l'infiltration et la secrétion de macroglobuline.

OBSERVATION N° 17 -

A ... G. - Sexe M. Ouvrier au gaz de France, né en 1910.

Octobre 1958 : apparition d'une asthénie et d'un amaigrissement discret, puis d'un oedème dur et rouge de la jambe gauche interprété comme phlébite. Pneumopathie aiguë, fébrile en février 1959. Il entre à l'Hôpital Saint-Louis le 23.4.1959.

Antécédents personnels : Episodes diarrhéiques au retour de captivité ; bronchite chronique ? Aucune notion sur un éventuel antécédent familial.

BILAN CLINIQUE : Obèse, température : 37-37°5 ; subictère conjonctival. Polyadénopathies cervico axillaires de petite taille; splénomégalie très volumineuse, descendant dans la F.I.G. Pollakiurie : présence de kystes de lamblias dans les selles. Rx. : Côlon - Squelette : Nl.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 85 ; Protides tx : 102 ; Alb. : 37 g. Alpha 2 glob. : 12 g. ; gamma glob. 36 g. ; Pic ; thymol : 4O ; Kunkel Zn : 38 ; fibrine à 4 g. I.EL. : macroglobulinémie : diminution très modérée des I.g.A. ; augmentation modérée des I.g.G. U.C. : non faite. I.g.M. type K. Protéinurie : 0,25 g./l. ; pas d'Electrophorèse faite : B.W. : négatif ; Réaction de Paul et Bunnel Davidson : négatif. A.F. + 1/256. moëlle sternale modérément riche.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 13,5 g. d'hémoglob. V.G. : 0,99 ; réticulocytes 2 % ; F.S. 110 gamma ; leucocytose entre 15.000 et 23.000 avec 72 % de grands lympho. 14 % de petits lympho. ; un lymphocyte bleu. Aspect de L.L.C. à grands lymphocytes avec un cytoplasme étendu et un noyau souvent accolé à un bord, chromatine du noyau peu modifiée (Docteur Flandrin). 120.000 plaquettes. A.F. à 1/256. Moëlle sternale modérément riche, lymphocytose monomorphe faite de 70 % de grands lymphocytes. B.M. : moëlle très dense, infiltration diffuse et en ilôts de lymphocytes, hypoplasie médullaire ; Réticuline + - ; adénogramme : uniquement lymphocytaire fait de grands lymphocytes, de petits lymphocytes et de lymphoblastes, pas de plasmocytes ni de mastocytes. Splénogramme : petits lympho., grands lympho. et lymphoblastes, 5 % de plasmocytes ; rein fonctionnellement Nl. ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : I/1,26. Coagulation : thrombopénie. Le reste de l'hémostase est Nl. F.O. : Nl. Rétention du rouge congo : Nle. Le malade est mis au chloraminophène le 5.5.1959. Décès par suicide le 2.6.1959.

RESUME : Découverte chez un homme de 48 ans, qui a présenté assez brusquement divers incidents dont une phlébite et une pneumopathie, d'une splénomégalie très volumineuse. Macroglobulinémie modérée ; agglutinines froides. Lymphocytose importante, sanguine, médullaire et splénique monomorphe faite de grands lymphocytes.

OBSERVATION N° 18 -

D ... H. - Sexe M. - Boulanger, né en 1893. Décédé en 1960.

Crises douloureuses de type ulcéreux, survenant une heure après les repas, apparues en 1954 puis installation rapide en trois mois d'un syndrome de sténose. Intervention le 3.8.1954 avec le diagnostic clinique de masse épigastrique néoplasique. A l'ouverture de l'abdomen : énorme masse étendue jusqu'au pylore et dont la partie moyenne atteint le milieu de la portion verticale de la P.C. Ganglions épiploïques : pas de métastases hépatiques, la masse colle au péritoine pariétal postérieur. On fait une gastrectomie totale suivie d'une anastomose oeso-jéjunale. Les suites opératoires sont bonnes, le poids remonte de 12 kg. Un épanchement pleural est signalé. De 1954 à 1958, le malade est en bon état et présente seulement quelques oedèmes à la marche. Hospitalisé au Havre en 1958, pour un épanchement pleural bilatéral. Ecchymoses et

purpura, douleurs articulaires des genoux et chevilles. A cause de ses oedèmes, le malade est adressé dans le service du Prof. Hamburger qui le fait hospitaliser à Saint-Louis le 16.10.1958.

Antécédents personnels : péritonite en 1915, bronchites fréquentes. Aucun antécédent familial noté.

BILAN CLINIQUE : Erythrocyanose des extrémités ; pas d'adénopathies ni hépatomégalie. Matité base gauche ; Ecchymoses et purpura. Poumons : symphyse des deux culs de sac pleuraux, opacité arrondie de la partie moyenne du champ droit, qui disparait. Squelette : tassements rachidiens D8-D11-L 3. Anastomose oeso-jéjunale fonctionne. Nlt. Côlon : Nl. Rectum : R.A.S.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 150 ; protides tx. : 78 g. ; Alb. 21 g. ; alpha 2 11 g. ; gamma glob. : 40 g. ; présence d'un pic en gamma. Thymol : 15 ; Kunkel Zn : 54 ; fibrine : 3 g. I.EL. macroglobuline augmentée, augmentation modérée des I.g.G et I.g.A. Pas d'U.C. I.g.M. type L. Dans le liquide pleural, 95 % de lymphocytes et présence de 24 g. à 30 g. de protéines. A l'électrophorèse sur papier, albumine et gamma glob. I.EL montre un aspect identique à celui du sérum avec macroglobuline très importante. Traces de protéinurie ; pas d'EL. faite. Anticorps antinucléaires : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 3.500.000 G.R. Valeur glob. 1 - 10.8000 G.B. avec une formule Nle ; 260.000 plaquettes. Dans la moëlle : 29 % de lympho. ; 7 % de plasmocytes. A noter 5 éosino. . B.M. : moëlle de densité diminuée; infiltration lymphocytaire en ilôts très modérés ; quelques plasmocytes ; hypoplasie myéloïde. Pas de réticuline. F.O. : Nle. Coagulation : Nle en dehors d'un certain degré d'hypoconvertinémie et d'hypo-prothrombinémie. Urée : 0,20 ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,34/0,70. B.S.P. : Nle. Lipides tx : 4 g./l. Une étude de la durée de vie des hématies par le chrome 51, montre une durée de vie Nle.

Le malade reçoit quelques transfusions puis est perdu de vue.

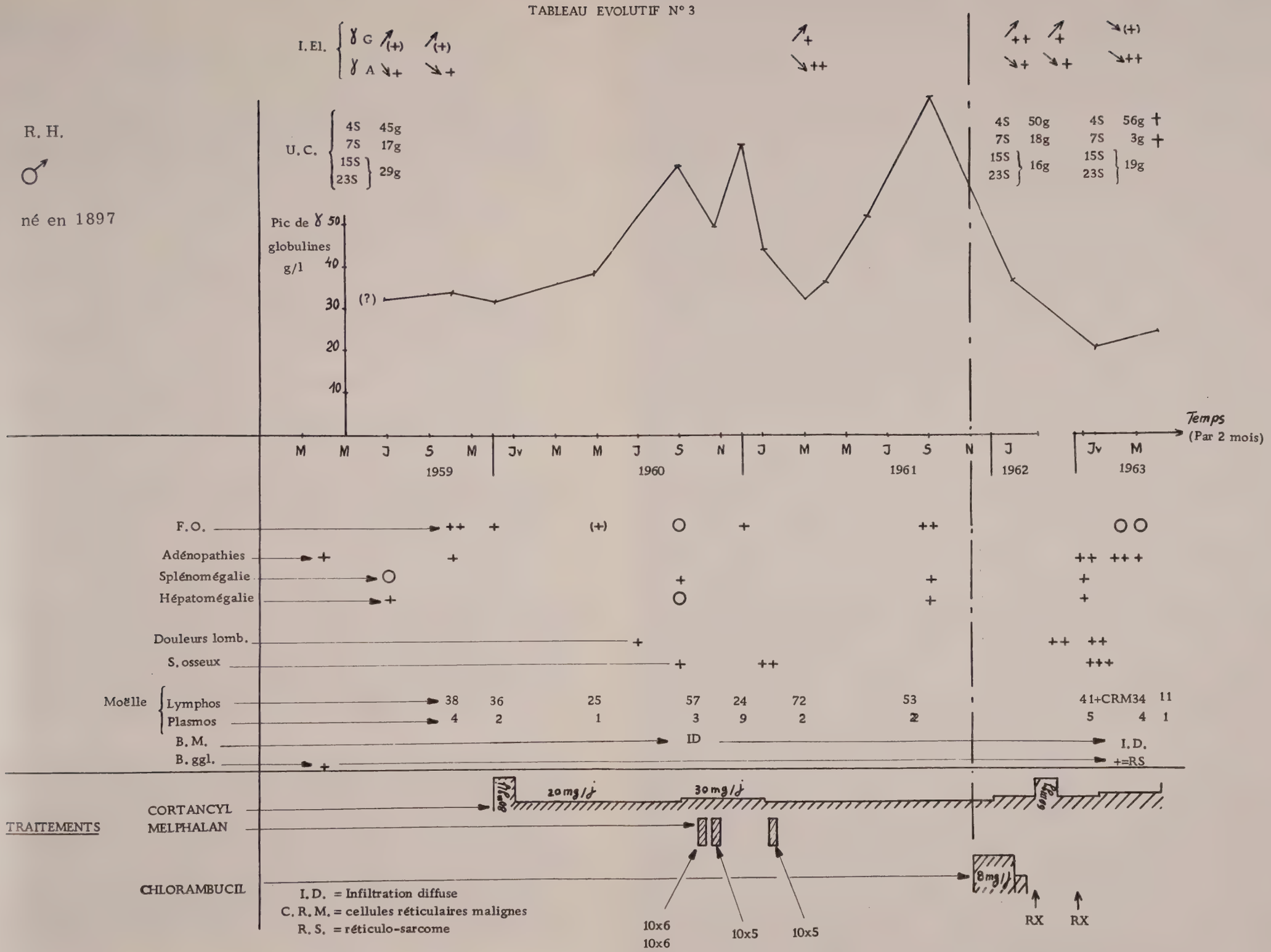
Janvier 1959 : Prot. tx : 109 g. ; Alb. : 24 g. ; Alpha 2 : 13 g. ; 70 g. gamma glob.

Décès en février 1960 à 67 ans. Un prélèvement de grêle post-mortem, montre des nodules lymphocytaires infiltrant la sous muqueuse et la musculeuse.

RESUME : Macroglobuline découverte à l'âge de 65 ans chez un malade qui avait eu 4 ans auparavant une gastrectomie totale pour une T. volumineuse de l'estomac d'histologie non précisée. On ne sait pas non plus comment était la V.S. et les protides sanguins au moment de l'intervention. Cliniquement : présence d'oedème, épanchements pleuraux bilatéraux contenant de la macroglobuline, de signes hémorragiques, ecchymoses et purpura ; douleurs articulaires. Ostéoporose rachidienne d'interprétation difficile chez ce gastrectomisé. Infiltration médullaire très modérée, macroglobuline augmentant dans l'intervalle de 3 mois ; les autres immunoglobulines sont peu modifiées.

Décès de causes non précisée. Infiltration lymphocytaire de la muqueuse du grêle.

TABLEAU EVOLUTIF N° 3



OBSERVATION N° 19 -

R .... H. - Sexe M. Employé de la R.A.T.P., né en 1897.

Apparition en 1959 d'asthénie et d'un amaigrissement de 5 kg. en 5 mois.

Avril 1959 : Découverte d'adénopathies de l'aisselle droite, qui sont enlevées chirurgicalement (Dr CRESSON). Histologie : (Dr HEWITT) homogénéisation presque totale, il persiste cependant quelques petites ébauches de centres germinatifs. Infiltration par des lymphocytes adultes et de petits groupes de plasmocytes isolés. Cellules réticulaires peu hyperplasiques.

Conclusion : prolifération à la limite du sarcome lymphocytaire.

En juillet 1959, le malade entre à l'Hôpital Saint-Louis.

Dans les antécédents personnels : un séjour en Afrique de durée non précisée : maladie de Recklinghausen.

Sa mère et l'ainé de ses enfants sont atteints eux-aussi d'un Recklinghausen. I. EL. d'une soeur et d'une fille du malade : Nles. Une autre fille (35 A) a un facteur anti- γ -globulines humaines. I.EL : Nle. Une autre fille (41 A) très importante diminution de l'I.g.M.

BILAN CLINIQUE : Petites adénopathies cervico axillaires. Pas d'hépato-splénomégalie ; aucun signe hémorragique.

Poumon : Nl ; sur les radios du squelette on peut déjà noter un aspect ostéoporotique du rachis lombaire, tous les clichés digestifs sont normaux.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 110 ; protides tx : 99 g. ; alb. : 44 g. ; alpha 2 glob. : 11g.; ga mma glob. à 34 g. Pic en gamma. Thymol : 46 u. ; Kunkel zn : 53 u. I. EL., la ligne de précipitation de la macroglobuline est très incurvée en son centre. I.g.A. : diminués de façon modérée. I.g.G. augmentée très modérément. U.C. (C.N.R.S.) 3, 9 S 49 % ; 6 S 18 % ; 15,8 S 27 % ; 23 S 5 % (soit 31 g. de constituants lourds) I.g.M. type K. Protéinurie à 0,20 g./l. ; pas d'EL. faite. Pas de F.R. Anticorps antinucléaires = 0.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 14 g. d'hémoglob. ; 120 gamma de F.S. ; leucocytose entre 6 et 10.000 avec une formule Nle mais une éosinophilie entre 7 et 8 %. 300.000 plaquettes. Moëlle modérément riche, 40 à 50 % de grands lymphocytes très polymorphes, d'aspect souvent jeunes (quelques prolymphocytes, des lymphoblastes). Assez nombreux plasmocytes souvent binucléés. F.O. : veines boudinées et dilatées ; courant granuleux conjonctival. Un gros exsudat blanc, floconneux à droite. Hémostase Nle sauf une résistance capillaire diminuée et une consommation de prothrombine diminuée. Rein fonctionnellement Nl. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,85 / 1,50. B.S.P. : Nle. Cuti réaction : positive. Recherche d'amylose négative.

EVOLUTION : De juillet 1959 à octobre 1960, est instituée une corticothérapie : 80 mg./j. pendant 3 semaines, puis un traitement d'entretien de 20 mg/j. Aucun fait clinique nouveau sauf des troubles digestifs attribués au cortancyl et une douleur lombaire gauche apparue en juillet 1960 et irradiant la face postérieure de la cuisse gauche. De mai 1960 à décembre 1960 on note une nette ascension des gammaglobul. (de 40 g. à 70 g. : Cf. courbe évolutive). Une ponction de rate en septembre 1960, montre quelques très rares grandes cellules réticulaires basophiles, sans caractère dystrophique. C'est à la même époque en septembre 1960 que s'objectivent des lésions indiscutables au niveau du rachis, L2 ostéolyse de l'angle supérieur droit, D12 tassement, d'interprétation difficile à cause de la corticothérapie antérieure. Mais un certain nombre d'arguments militent contre l'origine cortisonique de cette atteinte : aspect clair et anormal des vertèbres avant toute corticothérapie. Corticothérapie relativement modérée. Allure ultérieure extrémement évolutive des lésions rachidiennes.

A noter qu'une ponction d'épineuse en mars 1961 montre 72 % de lymphocytes. D'Octobre 1960 à janvier 1961, 4 cures de Melphalan, 2 de 60 mg. chacune, 2 de 50 mg. Action très nette sur l'E.G . sur les adénopathies qui disparaissent, et sur le chiffre de gamma-glob. qui revient à ce qu'il était en début d'évolution : 32 g. en mars 1961.

Rechute qui s'ébauche en juin 1961 et se précise en septembre avec cliniquement réapparition de la fatigue et douleurs vertébrales, adénopathies inguinales et axillaires. Splénomégalie modérée. Enfin réascension des gamma-globulines qui sont à 81 g. en septembre 1961.

Le malade est alors mis au chloraminophène le 2.11.1961 à la dose quotidienne de 8 mg./J. durant 66 jours ; effet très rapide puisque moins de 3 mois plus tard le pic glob. n'est plus qu'à 37 g. et il va descendre jusqu'à 21 g. Les I.EL montrent toujours l'existence d'une macro-globulinémie. Les autres immuno-glob. sont inchangées par rapport au bilan initial. Une U.C. en janvier 1962 montre : 4,5S 60 % ; 6,5S : 21 % ; 18S 17 % ; 26S 2 % (16 g. de constituants lourds). Les recherches de paraprotéinurie sont négatives. Les anomalies du F.O. suivent les fluctuations des globulines. Cholestérol estérifié sur cholestérol total en janvier 1963 : 1,35 g./1,90. Enfin continuent à apparaître de nouveaux tassements rachidiens : en janvier 1961, L1 et L5 en plus de L2 ; en janvier 1963 : L3, D12, D10. Une radiothérapie restera sans action sur les douleurs . Zona intercostal en juin 1962.

Novembre 1962 : débute une troisième et dernière phase évolutive marquée par une brusque atteinte de l'E.G., des adénopathies diffuses surtout inguinales, des oedèmes des chevilles et des pieds ; un amaigrissement de 5 kg. ; il existe toujours une discrète hépatosplénomégalie. Mai 1963, apparaît de la fièvre, mais semble-t-il liée à un foyer pulmonaire gauche. Sur le plan protéique, la réapparition d'une hyper alpha 2 glob. à 10 g., puis 15 g., et la dernière U.C. faite (2/63) 4,7 S 71,8 % ; 7 S 3,8 % (soit 3 g./1.) 19 S 21,8 % ; et 28 S 2,6 % (soit 19 g./1. de constituant lourd), montrant donc, la persistance d'un taux relativement élevé de macroglobuline, et l'effondrement brutal des 7 S. Par contre, sur le plan hématologique, en janvier 1963 la moëlle est assez pauvre : 40 à 60 % de grands lymphocytes et sur certaines lames, des amas peu importants de grandes cellules réticulaires fortement nucléolées avec dystrophie 2 à 4 % de plasmocytes ; quelques mastocytes ; B.M. : infiltration lymphocytaire modérée, présence de cellules jeunes blastiques en nombre assez important, aplasie du tissu myéloïde nl. Réticuline +. La B.M. est identique à celle qui a été faite en octobre 1960 en dehors de la présence de cellules blastiques. Adénogramme sur un ganglion inguinal : frottis assez pauvre, lymphocytes ; quelques amas de cellules réticulaires dystrophiques, (grande taille, gros nucléole, vacuoles cytoplasmiques, noyau irrégulier) faisant discuter les cellules de réticulosarcome ou de métastase. Quelques cellules histiocytaires, nombreux plasmocytes et plasmoblastes ; pas de mastocytes .

BIOPSIE GANGLIONNAIRE : Présence sur un fragment à un endroit de la lame, d'un aspect de réticulo-sarcome et à un autre endroit, d'une infiltration lymphoplasmocytaire. (Photo N° 4)

Un essai de C.B. 1348, donne un effet fugace et le malade meurt chez lui le 22.4.1963.

RESUME : Chez un homme de 62 ans, découverte à l'occasion de troubles généraux peu intenses d'adénopathies régionales, donnant histologiquement un aspect habituel au cours de la macroglob. de Waldenström, évoquant très peu la malignité. Macroglob. importante qui est fluctuante en cours d'évolution : augmentation spontanée, diminution très rapide et retour au chiffre de départ sous l'action une fois du melphalan une fois du chloraminophène donnés peu de temps. Cette macroglobulinémie ne s'accompagne pas de troubles hémorragiques, s'accompagne d'anomalies du F.O. quand elle est importante et d'une grande ostéoporose rachidienne d'interprétation difficile mais probablement dûe à une infiltration spécifique. La particularité de cette observation est l'évolution cytologique et histologique de la maladie. Brusquement en effet, le tableau clinique s'aggrave beaucoup ; il apparaît des adénopathies avec des cellules

réticulaires franchement dysmorphiques sur lesquelles, cytologistes et histologistes concluent à un réticulosarcome. A noter sur le fragment de ganglion examiné en histologie la co-existence d'aspect de réticulosarcome à un endroit, de lymphome à d'autres, comme s'il y avait deux types de proliférations adjacentes.

OBSERVATION N° 20 -

F ... J. - Sexe M. Né en 1896, mineur d'origine polonaise. dcd en 1964.

Le début des troubles est très difficile à situer marqué par une asthénie et une pâleur et en juin 1960, on découvre une splénomégalie. La N.F.S. de cette époque montre 1.800.000 G.R. avec une valeur globulaire à 1, 3.000 G.B. dont 45 PN. ; 50 lymphocytes. La ponction sternale : 37 % de granuleux, 53 % de la série rouge ; 4 % de lymphocytes. Il est suivi dès lors régulièrement par son médecin traitant et reçoit du cortancyl à doses variables, au maximum 50 mg. Sous ce traitement l'anémie s'équilibre entre 3.500.000 et 4.000.000 de G.R. Il persiste une leucopénie avec inversion de la formule blanche. A noter que le malade n'a reçu aucune transfusion, étant témoin de Jéhova. Durant cette période au point de vue clinique la splénomégalie persiste de taille variable ; il apparaît des oedèmes et un purpura pétéchial.

Hospitalisation à Saint-Louis le 25.6.1964. Bon E.G. ; pâleur, 91 kg. A l'entrée, la température est entre 38 et 39° pendant trois jours puis se normalise. Pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie, splénomégalie très importante : débord de 2 travers de main.

Rx du squelette Nle en dehors d'une ostéoporose nette, bilan radiologique digestif : Nl en dehors d'une niche à fond plat de la P. C. antrale, évoquant un ulcère médicamenteux. Lymphographie : Nle.

BILAN PROTIDIQUE : 81 g. de protides totaux ; 31,5 g. d'alb. ; 39 g. de gamma glob. ; pic net en béta 2 ; thymol : 3 ; Kunkel zn : 62. L'I. EL montre une forte augmentation des I.g. M., une diminution importante des I.g.A., très modérée des I.g.G. - U.C. : non faite. I.g.M. type K. Pas de protéinurie ; pas de pic après grande concentration des urines. F.R. = 0 ; B.W. : anticomplémentaire. Paul et Bunnel : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 8 g. d'hémoglobine ; valeur glob. 1 ; 8,7 % de réticulocytes ; 170 gamma de F.S. ; 3.600 G.B. avec 25 lymphocytes, 5 grands lympho. ; 6 monocytes et 25 % de cellules de type histiocytaire à larges cytoplasmes légèrement basophiles à nucléoles nets. Plaquettes : 55.000. Dans la moëlle modérément riche environ 20 % de cellules d'allure histiocytaire, nucléolées identiques à celles du sang. B.M. ramenant un tout petit fragment : Nle sauf une très discrète hypoplasie médullaire. La ponction de rate montre à côté des éléments lymphocytaires 11 éléments de la série plasmocytaire sur 1.000 et 150 cellules d'allure histiocytaire, identiques à celles de la moëlle et du sang.

BILAN DE L'ANEMIE : Le test de Coombs direct est positif avec des anti-gamma et non gamma. Pas d'agglutinine froide. La durée de vie mesurée à l'aide du chrome 51 en autotransfusion, montre une demi vie de 12 jours, la courbe de décroissance est irrégulière avec un premier segment rapide pendant les deux premiers jours puis une courbe de durée de vie Nle. Il s'agit soit d'une hémolyse précoce, soit d'un hypersplénisme simple avec séquestration splénique des hématies sans hémolyse importante. (Dr NAJEAN).

F.O. : Nl. Coagulation 85.000 plaquettes ; temps de saignement supérieur à 10' ; le reste de l'hémostase est Nl. Rein fonctionnellement limite ; cholestérol total : 1, 40 g. ; 28 mg. de bilirubine libre, B.S.P. : Nle. Cuti réaction : négative. L'étude du caryotype : dans le sang : pas de mitose observée ; dans la moëlle pas d'anomalie

sur 21 mitoses. Le malade refusant toute transfusion, on doit abandonner l'idée d'une splénectomie, et continuer le cortancyl malgré l'ulcère cortisonique probable, associé au chloraminophène. Le malade n'est pas revu dans le service et meurt en fin 1964.

RESUME : Découverte à l'âge de 64 ans, d'une anémie avec splénomégalie, bien équilibrée par les doses modestes de cortancyl. Quatre ans plus tard, on découvre une macroglobulinémie sans modification importante des autres immuno-globulines. L'anémie hémolytique est de type mixte avec séquestration splénique. Elle s'associe à une thrombopénie. Le tableau clinique est par ailleurs très particulier : en dehors de la splénomégalie tumorale il n'existe ni adénopathies superficielles ou profondes, ni hépatomégalie. On trouve une infiltration histiocytaire modérée de la moëlle et de la rate avec passages des éléments dans le sang. Niche gastrique - ulcère cortisonique probable. Hémopathie inclassée : Sarcome splénique ?

OBSERVATION N° 21 -

P .... J. : Sexe F., née en 1902. Morte en 1964.

Découverte fortuite en avril 1954 d'une adénopathie cervicale. Une biopsie est faite à la consultation de Monsieur le Pr. Jean-Bernard. Ganglion tumoral, infiltré de façon diffuse par une prolifération monomorphe de type réticulaire. La ponction montre des cellules réticulaires très dystrophiques à noyau réticulé, nucléoles de grande taille, protoplasme lâche, non basophile. Il s'agit donc d'un réticulosarcome. A cette époque tout le reste du bilan clinique est négatif. Radiothérapie localisée sur la région, reprise en 1959, à l'occasion d'une récidive de l'autre côté. 1963 : apparition d'une altération progressive de l'E.G. et de douleurs articulaires avec tuméfaction et chaleur des articulations des membres inférieurs durant 5 semaines. Avril 1964 : prurit ; Août 1964 : uneeffloresccence ganglionnaire dans toutes les aires ganglionnaires avec adénopathies allant de la taille d'une noix à un pamplemousse. Adénite inguinale droite surinfectée, fistulisée.

La malade entre à l'Hôpital Saint-Louis le 28.8.1964.

Aucun antécédent personnel ; aucun antécédent familial clinique. Sur le plan clinique : pâleur, asthénie, température entre 37°2 et 38°6. Oedème volumineux du membre inférieur droit du côté de l'adénite suppurée. Foie débordant d'un travers de doigt. Rate : Nle. Souffle systolique d'insuffisance mitrale. Rx. thoracique et Rx. du squelette : Nles.

BILAN PROTEIQUE : Protides tx : 85 g. ; alb. 24 g. ; 49 g. de gamma glob. Pic ; Thymol : 49 ; Kunkel zn : 79 ; fibrine : 6,5 g. I. EL montre une ligne de précipitation de la macro-glob. s'incurvant à son extrémité cathotide en faux ; diminution modérée des I.g.A. ; augmentation importante des I.g.G. U.C. : 4,7 S 54,5 % ; 7,3 S 23 % ; 18,5 S 21,3 % ; 28 S 1,2 % (soit 19,10 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie à 0,80/1. thermosoluble avec un pic étroit. Chaîne légère type Kappa ; traces de chaîne légère type lambda. F.R. = 0. Anticorps antinucléaires = 0. B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine : 7,5 g. ; réticulocytes entre 4 et 9 % - F.S. : 85 gamma. Coombs positif avec un sérum anti gamma et non gamma. 5.000 à 16.000 G.B. ; avec une formule Nle ; monocytose entre 8 et 12 %. 500.000 plaquettes. Moëlle modérément riche avec 60 % d'éléments lymphocytaires assez polymorphes et quelques cellules réticulaires de grande taille peu dystrophiques à cytoplasmes basophiles. Quelques mastocytes.

Adénogramme : réticulosarcome.
Cuti réaction : + ; coagulation : Nle ; urée : 0,30 g. ; cholestérol total : 1 g. ; F.O. ; Nl.

réticulaires franchement dysmorphiques sur lesquelles, cytologistes et histologistes concluent à un réticulosarcome. A noter sur le fragment de ganglion examiné en histologie la co-existence d'aspect de réticulosarcome à un endroit, de lymphome à d'autres, comme s'il y avait deux types de proliférations adjacentes.

OBSERVATION N° 20 -

F ... J. - Sexe M. Né en 1896, mineur d'origine polonaise, dcd en 1964.

Le début des troubles est très difficile à situer marqué par une asthénie et une pâleur et en juin 1960, on découvre une splénomégalie. La N.F.S. de cette époque montre 1.800.000 G.R. avec une valeur globulaire à 1, 3.000 G.B. dont 45 PN. ; 50 lymphocytes. La ponction sternale : 37 % de granuleux, 53 % de la série rouge ; 4 % de lymphocytes. Il est suivi dès lors régulièrement par son médecin traitant et reçoit du cortancyl à doses variables, au maximum 50 mg. Sous ce traitement l'anémie s'équilibre entre 3.500.000 et 4.000.000 de G.R. Il persiste une leucopénie avec inversion de la formule blanche. A noter que le malade n'a reçu aucune transfusion, étant témoin de Jéhova. Durant cette période au point de vue clinique la splénomégalie persiste de taille variable ; il apparaît des oedèmes et un purpura pétéchial.

Hospitalisation à Saint-Louis le 25.6.1964. Bon E.G. ; pâleur, 91 kg. A l'entrée, la température est entre 38 et 39° pendant trois jours puis se normalise. Pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie, splénomégalie très importante : débord de 2 travers de main.

Rx du squelette Nle en dehors d'une ostéoporose nette, bilan radiologique digestif : Nl en dehors d'une niche à fond plat de la P. C. antrale, évoquant un ulcère médicamenteux. Lymphographie : Nle.

BILAN PROTIDIQUE : 81 g. de protides totaux ; 31,5 g. d'alb. ; 39 g. de gamma glob. ; pic net en béta 2 ; thymol : 3 ; Kunkel zn : 62. L'I. EL montre une forte augmentation des I.g. M., une diminution importante des I.g.A., très modérée des I.g.G. - U.C. : non faite. I.g.M. type K. Pas de protéinurie ; pas de pic après grande concentration des urines. F.R. = 0 ; B.W. : anticomplémentaire. Paul et Bunnel : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 8 g. d'hémoglobine ; valeur glob. 1 ; 8,7 % de réticulocytes ; 170 gamma de F.S. ; 3.600 G.B. avec 25 lymphocytes, 5 grands lympho. ; 6 monocytes et 25 % de cellules de type histiocytaire à larges cytoplasmes légèrement basophiles à nucléoles nets. Plaquettes : 55.000. Dans la moëlle modérément riche environ 20 % de cellules d'allure histiocytaire, nucléolées identiques à celles du sang. B.M. ramenant un tout petit fragment : Nle sauf une très discrète hypoplasie médullaire. La ponction de rate montre à côté des éléments lymphocytaires 11 éléments de la série plasmocytaire sur 1.000 et 150 cellules d'allure histiocytaire, identiques à celles de la moëlle et du sang.

BILAN DE L'ANEMIE : Le test de Coombs direct est positif avec des anti-gamma et non gamma. Pas d'agglutinine froide. La durée de vie mesurée à l'aide du chrome 51 en autotransfusion, montre une demi vie de 12 jours, la courbe de décroissance est irrégulière avec un premier segment rapide pendant les deux premiers jours puis une courbe de durée de vie Nle. Il s'agit soit d'une hémolyse précoce, soit d'un hypersplénisme simple avec séquestration splénique des hématies sans hémolyse importante. (Dr NAJEAN).

F.O. : Nl. Coagulation 85.000 plaquettes ; temps de saignement supérieur à 10' ; le reste de l'hémostase est Nl. Rein fonctionnellement limite ; cholestérol total : 1, 40 g. ; 28 mg. de bilirubine libre, B.S.P. : Nle. Cuti réaction : négative. L'étude du caryotype : dans le sang : pas de mitose observée ; dans la moëlle pas d'anomalie

sur 21 mitoses. Le malade refusant toute transfusion, on doit abandonner l'idée d'une splénectomie, et continuer le cortancyl malgré l'ulcère cortisonique probable, associé au chloraminophène. Le malade n'est pas revu dans le service et meurt en fin 1964.

RESUME : Découverte à l'âge de 64 ans, d'une anémie avec splénomégalie, bien équilibrée par les doses modestes de cortancyl. Quatre ans plus tard, on découvre une macroglobulinémie sans modification importante des autres immuno-globulines. L'anémie hémolytique est de type mixte avec séquestration splénique. Elle s'associe à une thrombopénie. Le tableau clinique est par ailleurs très particulier : en dehors de la splénomégalie tumorale il n'existe ni adénopathies superficielles ou profondes, ni hépatomégalie. On trouve une infiltration histiocytaire modérée de la moëlle et de la rate avec passages des éléments dans le sang. Niche gastrique - ulcère cortisonique probable. Hémopathie inclassée : Sarcome splénique ?

OBSERVATION N° 21 -

P ... J. : Sexe F., née en 1902. Morte en 1964.

Découverte fortuite en avril 1954 d'une adénopathie cervicale. Une biopsie est faite à la consultation de Monsieur le Pr. Jean-Bernard. Ganglion tumoral, infiltré de façon diffuse par une prolifération monomorphe de type réticulaire. La ponction montre des cellules réticulaires très dystrophiques à noyau réticulé, nucléoles de grande taille, protoplasme lâche, non basophile. Il s'agit donc d'un réticulosarcome. A cette époque tout le reste du bilan clinique est négatif. Radiothérapie localisée sur la région, reprise en 1959, à l'occasion d'une récidive de l'autre côté. 1963 : apparition d'une altération progressive de l'E.G. et de douleurs articulaires avec tuméfaction et chaleur des articulations des membres inférieurs durant 5 semaines. Avril 1964 : prurit ; Août 1964 : uneefflorescence ganglionnaire dans toutes les aires ganglionnaires avec adénopathies allant de la taille d'une noix à un pamplemousse. Adénite inguinale droite surinfectée, fistulisée.

La malade entre à l'Hôpital Saint-Louis le 28.8.1964.

Aucun antécédent personnel ; aucun antécédent familial clinique. Sur le plan clinique : pâleur, asthénie, température entre 37°2 et 38°6. Oedème volumineux du membre inférieur droit du côté de l'adénite suppurée. Foie débordant d'un travers de doigt. Rate : Nle. Souffle systolique d'insuffisance mitrale. Rx. thoracique et Rx. du squelette : Nles.

BILAN PROTEIQUE : Protides tx : 85 g. ; alb. 24 g. ; 49 g. de gamma glob. Pic ; Thymol : 49 ; Kunkel zn : 79 ; fibrine : 6,5 g. I. EL montre une ligne de précipitation de la macro-glob. s'incurvant à son extrémité cathotide en faux ; diminution modérée des I.g.A. ; augmentation importante des I.g.G. U.C. : 4,7 S 54,5 % ; 7,3 S 23 % ; 18,5 S 21,3 % ; 28 S 1,2 % (soit 19,10 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie à 0,80/1. thermosoluble avec un pic étroit. Chaîne légère type Kappa ; traces de chaîne légère type lambda. F.R. = 0. Anticorps antinucléaires = 0. B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglobine : 7,5 g. ; réticulocytes entre 4 et 9 % - F.S. : 85 gamma. Coombs positif avec un sérum anti gamma et non gamma. 5.000 à 16.000 G.B. ; avec une formule Nle ; monocytose entre 8 et 12 %. 500.000 plaquettes. Moëlle modérément riche avec 60 % d'éléments lymphocytaires assez polymorphes et quelques cellules réticulaires de grande taille peu dystrophiques à cytoplasmes basophiles. Quelques mastocytes.

Adénogramme : réticulosarcome.
Cuti réaction : + ; coagulation : Nle ; urée : 0,30 g. ; cholestérol total : 1 g. ; F.O. ; Nl.

Caryotypes sur 46 mitoses, 3 fois on retrouve une trisomie 21. (sang).

EVOLUTION : Fin août après une transfusion, frissons et élévation thermique. L'E.G. s'aggrave rapidement en début septembre, et le 11 sept. hyperthermie à 40°, coma et mort.

AUTOPSIE : Abdomen, foie pesant 2,500 kg. ; rate 200 g. ; volumineuses adénopathies au niveau du pédicule splénique dans le mésentère, le long des vaisseaux iliaques. Rein G. : 200 g. ; Rein Dt : 250 g. Thorax : adénopathie médiastinale, nombreux nodules durs dont la taille varie entre un pois et une noix dans les deux poumons, coeur : insuffisance mitrale.

HISTOLOGIE : Moëlle de densité augmentée avec infiltration diffuse nodulaire, de lymphocytes, accessoirement de plasmocytes, mais surtout de cellules blastiques et de cellules réticulaires. Grande hypoplasie médullaire, réticuline +. Adénopathies médiastinales et abdominales, très grosses, homogénéisées, infiltrées massivement par des lymphocytes et des cellules blastiques. Poumons : Nodules de cellules réticulaires présentant par place des noyaux bourgeonnants et monstrueux, rappelant la cellule de Sternberg. Ni lymphocytes, ni plasmocytes. Cette prolifération nodulaire se fait suivant les cloisons inter-alvéolaires. Foie : Nl ; Rate : Nle. Rein : infiltration lymphocytaire discrète, autour des vaisseaux et dans la graisse. Encéphale : discrète infiltration de la dure-mère par des lymphocytes autour des vaisseaux.

EN CONCLUSION : Aspect histologique de lymphosarcome à prédominance lymphocytaire au niveau de la moëlle et de certains ganglions, et d'aspect beaucoup plus réticulaire au niveau du poumon et d'autres ganglions.

RESUME : A 52 ans, réticulosarcome cervical isolé, traité par radiothérapie, récidivant 5 ans plus tard de façon encore localisée, et traité à nouveau par Rayons X. Absence de vitesse de sédimentation et d'étude des protéines à cette époque. A 62 ans, généralisation très rapide de l'affection sous forme ganglionnaire. Découverte d'une macroglobulinémie importante avec augmentation associée des I.g.G., et paraprotéinurie type Kappa. Anémie hémolytique de type mixte. L'autopsie montre une atteinte diffuse et hétérogène avec dans la moëlle une prolifération lymphoplasmocytaire très nettement prédominante, et dans les poumons et les ganglions une prolifération réticulosarcomateuse nodulaire presque exclusive. Foie et rate : Normaux.

OBSERVATION N° 22 -

J .... K. - Sexe M. Né en 1888 à Tlemcen, Algérie. Mort en 1962.

Après une longue phase d'asthénie : apparition en mai 1961 d'un oedème, d'un purpura, d'une dyspnée. Hospitalisé à Saint-Louis le 21.7.1961.

Antécédents personnels : coliques néphrétiques en 1935 ; diarrhée en 1960.

Antécédents familiaux : cliniquement : R.A.S. - I. EL de 3 fils : Nales, chez 1 fils (42 A) augmentation de l'I.g.M. ; 1 fils (39 A) augmentation de l'I.g.A. ; 1 fille (36 A) augmentation de l'I.g.M.

BILAN CLINIQUE : 69 kg. ; température à 37° ; purpura des membres inf. pas d'adénopathie, ni hépato ni splénomégalie.

Bilan radiologique normal y compris l'urographie I.V. et les radios du squelette (pas de transit du grêle, ni de lymphographie).

BILAN PROTEIQUE : 81,5 g. de protides tx dont 28,5 g. d'alb. ; 40 g. de gamma. Pic. I. EL. montre un précipité, identifié comme une macroglobuline après dépolymérisation. Augmentation modérée des I.g.A. ; diminution modérée des I.g.G. U.C. : 4,6 S 59 % ; 6,6 S 10,8 % ; 17 S 27,7 % ; 24 S 2,5 % (soit 25 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Protéinurie : 0,40 g./l. Présence d'un pic.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 10,5 g. d'hémoglob. ; valeur glob. 1 ; réticulocytes 2 % ; 165 gamma de F.S. ; 2.000 G.B. dont 53 % de lymphocytes, 12 mono. ; 120.000 plaquettes. Moëlle pauvre avec 90 % de lymphocytes polymorphes et 10 % de plasmocytes vacuolaires. Quelques mastocytes. B.M. : densité augmentée, infiltration diffuse de lymphocytes surtout, mais aussi de plasmocytes, hypoplasie myélofde. Réticuline +. (Photo N° 1)

Cuti réaction négative, F.O. : Nle ; urée sanguine : 0,70 g. ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,85 / 1,10. Calcémie : 83 mg.

EVOLUTION : Le malade reçoit plus de 20 transfusions en un an et des corticoïdes sous forme de décadron puis de médrol à doses faibles. Juillet 1961 à août 1962, il maigrit de 12 kg., est fébrile, pneumopathie droite. Le 23 août, hyperthermie à 40°, collapsus. Mort.

L'autopsie n'est malheureusement que très partielle. Il semble qu'aucun ganglion n'a été retrouvé. Rate : architecture conservée, discrète surcharge hémosidérinique ; hyperplasie lymphoïde non spécifique. Foie : infiltration péri-portale discrète, lymphocytaire. Stéatose péri-portale importante. Reins : Nombreux éléments de type lymphocytaire à topographie périvasculaire, et infiltrant par place le tissu interstitiel. Nombreux cylindres hyalins colorés en rouge par le Hodgkiss mac manus. Densification des parois des anses glomérulaires prenant le P.A.S. et par place aboutissant à la formation de rares pains à cacheter. Infarcissement hémorragique du poumon droit.

RESUME : Découverte chez un homme de 73 ans d'une macroglobulinémie à l'occasion d'une atteinte de l'état général et d'un purpura. Pancytopénie périphérique avec infiltration médullaire, importante, lymphocytaire, polymorphe et hypoplasie du tissu myélofde normal. Cachexie d'évolution rapide, cependant que la macroglobuline augmente notablement et que l'albumine s'effondre. A l'autopsie on découvre une stéatose hépatique importante à côté d'une infiltration lymphocytaire du foie discrète. Une atteinte rénale comprenant à la fois un épaississement des anses glomérulaires, des cylindres hyalins tubulaires et une infiltration lymphocytaire interstitielle, ces lésions étant très vraisemblablement responsables d'une insuffisance rénale. Il se confirme qu'il s'agit d'une forme preque uniquement médullaire.

OBSERVATION N° 23 -

G .... L. - Sexe M. Ouvrier Agricole ; né en 1905.

Dans le courant de l'année 1963, le malade présente deux pneumopathies gauches pour lesquelles il est hospitalisé à l'hôpital de Falaise. On découvre alors une anémie. En novembre 1963, polyadénopathies, hépatosplénomégalie. L'anémie est à 3.000.000, résistant aux transfusions (8 en 1 mois). Le malade entre à l'Hôpital Saint-Louis en janvier 1964.

Antécédents : bronchite en 1926 ; furonculose en 1943 en cours de captivité. Ethylisme.

Enquête familiale clinique : négative. Pas d'enquête biologique.

TABLEAU EVOLUTIF N° 8

59 A

61 A

G. L.

♂

né en 1905

I. El. { γ G ? ↗++ ↗++ ↗++
γ A ↘+++ ↘++ ↘++ ↘++

U. C. { 4S 33g / 7S 6g / 18S 27S 26g
4S 47g / 7S 6g / 18S 27S 27g
4S 50g / 7S 5g / 18S 27S 20g

CRYO + + +

Adénopathies superficielles ++ + ○ (+) (+) (+) (+)
profondes ++ ++ ++

Splénomégalie + ++ + + + ○ ○ ○
hépatomégalie + ++ ++ +

Moëlle { Lymphos 43 | 22 29 28
Plasmos 2 1 1
BM +
BG +

TRANSFUSIONS

CORTANCYL 30mg

MELPHALAN 2mg

CHLORAMBUCIL 4 mg/j 2 mg/j

15x5

EXAMEN CLINIQUE : 71,500 kg. ; température 37°-37°8 ; subictère conjonctival : oedème des membres inf. Polyadénopathies modérées. Hépatosplénomégalie modérée. T.A. : 12/7.

RADIOS : Squelette : Nl. U.I.V. : Nle. Transit gastrique et colique : Nl. Radios du poumon et tomographies : Nles.

La lymphographie : réseau Nl le premier jour, le deuxième jour ganglions de volume très augmenté. Structure : trabéculée et piquetée. Atteinte homogène de tous les ganglions qui sont à limites très régulières. Aspect évoquant une L.L.C.

BILAN PROTIDIQUE : V.S. 1, 2 ; 64 g. de protides tx ; 31 g. d'alb. ; 21,5 g. de gamma glob. - Présence de cryoglobul. : thymol : 12 ; Kunkel Zn : 58. Fibrine : 4,1 g. I.EL : ligne de précipitation caractéristique de l'I.g.M. - I.g.A. non vue ; I.g.G. ?. U.C. : 4,6 S 51 % ; 6,8 S 9 % ; 18 S 36 % ; 27 S 4 % (24,9 g. de constituants lourds). (Il est vraisemblable que l'EL. était fausse, peut-être par perte de la cryoglobul.). I.g.M. non typée à cause de son caractère cryo. Protéinurie à 0,05 g./l. ; paraprotéinurie type Kappa.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglob. 8,75 g. ; 2,4 % de réticulo. ; 100 gamma de F.S. Bilirubine totale à 14 mg. faite uniquement de bilirubine libre - Coombs -. 8.000 G.B. avec une éosinophilie entre 1 et 15 %, 35 grands lympho., 12 mono. ; 200.000 plaquettes. Moëlle modérément riche, infiltrée par 40 % de petits lymphocytes monomorphes, 2 % de plasmocytes, quelques mastocytes. B.M. : densité augmentée avec infiltration lymphocytaire en ilôts. Légère hypoplasie myéloïde ; réticuline +. La biopsie ganglionnaire montre un ganglion de la taille d'une lentille à l'architecture estompée, diminution importante des centres clairs, infiltration capsulaire par des lymphocytes.

Urée sanguine : 0,40 g. ; cholestérol estérifié/ cholestérol total : 0,40/0,80 Bilirubine totale à 14 mg. faite uniquement de bilirubine libre. Hémostase Nle, en dehors d'une résistance capillaire diminuée. F.O. : Nl. Lipides tx : 3,50 g./l. avec 0,70 g. de triglycérides. Essai de Melphalan en février 1964 : cure de 75 mg. à raison de 15 mg./j. puis 2 mg. quotidien. Ce traitement n'apporte aucune amélioration on continue à transfuser le malade très abondamment et sans grand succès. Est mis le 3.4. au cortancyl, à la dose de 30 mg./J., et le 23 avril l'anémie est corrigée. Un essai de diminution du cortancyl fait rechuter l'anémie. Dès lors, corticothérapie en permanence, entre 30 et 5 mg. et après un deuxième essai inefficace de Melphalan entre avril et juin 1964, il est mis au chloraminophène le 6 juillet 1964 à la dose de 4 mg/J. Cliniquement : bon E.G. ; persistance d'une splénomégalie. Au point de vue protidique : décembre : 80 g. de protides tx avec 36 g. d'albumine et 33,5 g. de gamma globul. U.C. : 4 S 59,3 % ; 6,8 S 6,9 % ; 18 S 31,3 % ; 27 S 2,5 % (soit 27 g. de constituants lourds). Septembre 1965 : 75 g. de protides tx. ; 33 g. d'albumine, 28 g. de gamma globul. et une U.C. montre des résultats très peu modifiés : 7 % de 6,8 S ; 25 % de 18 S ; 2 % de 27 S ; soit (20,25 g. de constituants lourds). L'I.EL de la cryoglobuline montre qu'il s'agit d'I.g.M. et d'albumine.

Sur le plan hématologique, le malade est équilibré sans transfusion, légère leucopénie autour de 3.000 ; les moelles sont inchangées. L'étude du caryotype montre sur 101 mitoses observées dans le sang, une trisomie 21. Pas d'amylose (pas de biopsie rectale). Juin 1965 : plus de splénomégalie, et il ne reste plus que des ganglions de la taille d'une amande dans les creux axillaires.

RESUME : Chez un homme de 58 ans, survenue d'une anémie qui est rattachée un an plus tard à une macroglobulinémie. Celle-ci a pour particularité d'avoir le caractère d'une cryoglobuline. Elle est assez importante, avec une diminution de l'IgA. globuline ; la symptomatologie est surtout ganglionnaire, en particulier ganglionnaire profonde, mais il existe aussi une infiltration médullaire partielle par des lymphocytes monomorphes. Il est très vraisemblable que cette anémie cortico-sensible, et qui ne rechute plus depuis que le malade est sous chloraminophène, malgré une corticothérapie très faible, était due à une hémolyse.

Paraprotéinurie type Kappa. Jusqu'à présent inefficacité du traitement par Melphalan, puis Chloraminophène sur la cryomacro-globulinémie. Présence d'une trisomie 21.

OBSERVATION N° 24 -

A ... L. - Sexe M. - Né en 1928 en Tunisie, d'origine italienne, employé à la RATP.

Apparition au mois de mai 1963 d'une toux nocturne, d'une douleur de l'hypochondre gauche et on découvre alors une splénomégalie. Au mois d'août, la douleur se reproduit, la température est à 39° durant 4 jours. Lavement baryté ; normal. Douleurs diffuses au niveau des 2 épaules, de la nuque et de la cuisse droite, douleurs à prédominance nocturne. Enfin, au mois d'octobre, quelques jours après un traitement antalgique, dont on ne connait pas la nature, apparaît une éruption d'éléments d'allure urticarienne. Le malade est alors hospitalisé le 31.10.63 dans le service du Pr. Gilbert DREYFUS à l'Hôpital de la Pitié.

Malade en bon E. G. pesant 76,500 kg. légèrement fébrile entre 37° et 38°. Il présente une éruption très diffuse à la face antérieure des coudes et avant-bras, sur l'abdomen, aux chevilles et genoux, faite d'aréoles qui confluent en plaques rougeâtres à peine surélevées, non prurigineuses. Cliniquement ces éléments d'allure urticarienne évoquaient l'érythéma gyratum repens, mais histologiquement les lésions ressemblent beaucoup plus à un érythème polymorphe (Docteur HEWITT). Petites adénopathies axillaires d'allure banale et splénomégalie très importante, débordant d'un travers de main, douloureuse spontanément. La découverte d'une importante hyperprotidémie à 112 g. associée à cette splénomégalie fait adresser le malade à l'Hôpital Saint-Louis où il est hospitalisé du 12.11. au 14.12.1963.

Antécédents personnels : Un accès de "paludisme" à l'âge de 6 ans, en 1954 une "congestion pulmonaire" ; enfin, il signale des douleurs rhumatismales au niveau de l'épaule gauche survenant plutôt l'été.

Antécédents familiaux : Rien de particulier au point de vue clinique mais l'enquête systématique révèle les anomalies suivantes : I. EL du père (73 A) ; d'une soeur (39 A) : Nles ; d'une soeur (36 A) : augmentation de l'I. g. G. et de l'I. g. A. ; d'une soeur (44 A) : Nles, mais présence d'un facteur anti-γ-globuline de Lapin et d'homme ; d'un fils (8 A) : Nles ; mais facteur anti-γ-globuline de Lapin ; d'un fils (5 A) : Nles, mais facteur anti-γ-globulines humaines.

BILAN CLINIQUE : Rien à signaler de nouveau, sinon une réapparition de l'éruption au cou, qui est prurigineuse et est qualifiée de toxidermique(Dr DELORE).

BILAN RADIOLOGIQUE digestif complet, ne montre aucune lésion. Les radios du squelette complet sont normales, l'U.I.V. est normale. Par contre une lymphographie montre le premier jour un réseau un peu atypique, mais surtout le deuxième jour des ganglions de taille normale, de structure très lâche, aréolaire, réalisant un aspect muriforme. L'atteinte est diffuse, homogène. Un tel aspect n'a jamais été rencontré auparavant (Docteur BISMUTH).

BILAN PROTIDIQUE : V.S. 2 à la première heure ; par contre, quand on la refait à 37°, elle est à 80 à la première heure.

Protides tx : 108 g. ; albumine : 37,5 g. ; gamma glob. : 55,5 g. ; présence d'un pic en gélose en béta 2 ; réaction de SIA très positive. Thymol : 19 ; Kunkel zn : 17. Au cours des très nombreux examens, une cryoglobul. sera retrouvée une seule fois. A l'I. EL. : ligne de précipitation des I.g.M. très étendue à inflexion cathodique, augmentation des I.g.A. et des I.g.G. L'U.C. : 4 S 56 % ; 7 S 20 % ; 18 S 29 % ; 27 S 5 % (soit 37 g. de constituants lourds). I.g.M. type K. Dans les urines 0,21 g. de protéinurie / 24 h. ; présence d'un pic, paraprotéinurie type Kappa. Test au latex en tube

positif de 1.200 à 1/2000. Agglutinines froides : 1/16.000 ème, puis 1/64.000 ème. B.W. : négatif ; anticorps antinucléaire = 0.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 10 g. d'hémoglobine, 3 % de réticulocytes, 1 érythroblaste. 6.000 G.B. ; 56 PN. ; 11 éosino. ; 21 lympho. ; 11 mono. ; 1 myélocyte neutrophyle. 3 ponctions médullaires montrent des résultats identiques avec une notable éosinophilie entre 4 et 11 %, forte érythroblastose entre 15 et 45 %, une lymphocytose entre 8 et 20 %, une plasmocytose à 7 %. Enfin il existe quelques cellules histiocytaires. B.M. : infiltration en ilôts lymphocytaires. Richesse myéloïde normale.

Splénogramme : Présence d'éléments granuleux en quantité assez importante lymphocytes et cellules réticulaires très bleues, plasmocytes 6 %. Nombreux éosinophiles.

Cuti réaction : négative ; hémostase normale en dehors d'une légère thrombopénie (125.000) facteur VII + X, 56 %. F.O. : discrètes dilatations veineuses. Fonctionnement rénal normal. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,9 / 1,3. Bilirubine totale : 5 mg. B.S.P. : normale.

EVOLUTION : On institue un traitement par le Melphalan : 15 mg./J. pendant 5 jours puis 2 mg. tous les 2 J. Le malade a une éruption urticarienne tous les matins et au mois de mars il est à nouveau fébrile et hyperalgique. Il est alors réhospitalisé le 28.3. dans le service du Pr. Jean-Bernard. Poids : 70 kg., température oscillant avec 2 clochers à 39°. La rate est diminuée de volume et ne déborde plus que de 3 travers de doigt. Forte douleur de la hanche G.

Au point de vue protidique : Importante modification puisque les protides tx sont à 80 g. avec 42,5 g. d'albumine, 23,5 g. de gammaglob. Persistance du pic. Même aspect à l'immuno EL. U.C. du 26.5. : 68 % de 4 S ; 18 % 7 S ; 13 % de 18 % et 1 % de 22 s (soit 10 g. de constituants lourds). Les agglutinines froides restent positives, mais seulement au taux de 1/1000.

Protéinurie identique. Au point de vue hématologique, l'hémoglobine est remontée à 12 g., il existe une forte leucopénie médicamenteuse entre 2 et 3000. Dans la moëlle, rien à signaler en dehors de l'érythroblastose à 40 %, de l'éosinophilie inchangée ; il persiste quelques ilôts de plasmocytes. Discordance très nette entre l'effet qui parait particulièrement rapide de la chimiothérapie surtout sur la protéine anormale, sur la rate, et sur les ganglions profonds, qui se normalisent et le mauvais état clinique, la fièvre, les douleurs ; on note également l'apparition de tuméfactions sous cutanées au niveau de la pommette gauche, de la partie inférieure du bras droit, de l'avant-bras et sous costales gauches ; elles sont froides, indolentes. Leur ponction ramène du pus caséeux, contenant des B.K. La cuti réaction est toujours - mais l'I. D.R. à 50 u. est positive. Les ponctions faites au niveau des ganglions axillaires, montrent dans certains ganglions des amas de cellules de type épithélioïde et dans d'autres ganglions une augmentation des cellules blastiques et un certain nombre de cellules réticulaires de grande taille plus ou moins dystrophiques. Quelques plasmocytes, quelques éosinophiles, une lymphocytose polymorphe, des mastocytes. Sur la biopsie de ces ganglions 3 formations nodulaires, épithélioïdes et giganto-cellulaires, sans nécrose caséeuse. Autour de ces lésions une hyperplasie réticulaire avec des cellules bourgeonnantes. Un tel aspect évoque un Hodgkin-sarcome. Enfin les radios pulmonaires montrent un aspect réticulé, voire micro-nodulaire qui est mis d'abord sur le compte de la tuberculose. En fait cet aspect a depuis lors persisté, et rétrospectivement on le retrouve sur les clichés de novembre 1963. Un tel aspect et une telle évolution sont beaucoup plus en faveur de lésions spécifiques liées à la maladie hématologique que de lésions tuberculeuses (Pr. BROUET).

Le malade est sous corticothérapie depuis le 25.3., d'abord à la dose de 50 mg./J. puis on diminue de 10 mg. chaque mois. Il est mis à une chimiothérapie antituberculeuse, comprenant Rimifon 600 mg./J., PAS; streptomycine 1 g./J. auquel on associe le Trécator au mois d'août. Le Melphalan est interrompu le 21.5. et remplacé un mois plus tard par le chloraminophène à la dose de 6 mg./J.

L'EVOLUTION ULTERIEURE va présenter les particularités suivantes :

- Sur le plan tuberculeux, malgré un traitement bien conduit et bien suivi, cette tuberculose restera évolutive jusqu'à présent, c'est-à-dire après deux ans de traitement dont un an d'association streptomycine - rimifon, et un an de rimifon seul ; le trécator a été abandonné, car les B.K. prélevés étaient résistants à cette thérapeutique et sensible aux autres. Il continue néanmoins d'apparaître des nodules sous cutanés, un nodule occipital, un nodule sus claviculaire dt., et il y a un mois, sont encore survenus un nodule pré-sternal et un petit nodule brachial dt. Quant à l'état fébrile permanent il est peut-être lié à une tuberculose, il est peut-être aussi lié à la sarcomatose.

- En effet celle-ci continue à évoluer et si la rate a considérablement diminué de volume, tantôt normale, tantôt juste perçue sous le rebord costal, les douleurs sont devenues de plus en plus précises et on découvre successivement :

- en décembre 1964, une image géodique au niveau de D7, limitée au coin inférieur droit.

- en avril 1965, la même lésion plus un affaissement du plateau supérieur de D6 dans la moitié antérieure. Par contre, le disque est conservé.

- puis l'épaule gauche devient de plus en plus douloureuse avec une abduction limitée, une amyotrophie de l'épaule, et sur les clichés apparaît une géode très importante de la glène, et du col de l'omoplate avec conservation de l'interligne et ostéoporose suspecte de la tête humérale.
Une biopsie faite à ce niveau montre des lésions de réticulosarcome.
Enfin, à la même époque, alors qu'il existait depuis plus d'un an 1/2 des douleurs de la région sacro-iliaque gauche, on découvre une image lytique étendue et mal limitée de l'aile iliaque gauche qui n'était pas visible sur les clichés précédents. Par contre, les numérations, formules restent identiques à ce qu'elles étaient, sans anémie, avec persistance de léosinophilie. Les ponctions médullaires montrent une moëlle normale. B.M. : même aspect d'infiltration lymphocytaire en ilôts, avec réticuline +. Enfin, une P.B.H. est normale. Sur le plan protidique, le chiffre des protides tx, reste toujours entre 65 et 75 g./l. avec une albumine normale et des gamma glob. entre 14g. et 19 g. Il persiste un pic. I. EL. : augmentation persistante des autres immunoglob. et à l'U.C. de janvier 1965 12 % de 7 S (soit 8 g./l.), 7,4 % de 19 S (soit 4,8 g. de constituants lourds) et à celle d'août 1965, 6 % de 19 S (soit 4,2 g. de constituants lourds). Au point de vue immuno-hématologique, il persiste toujours une agglutinine froide à des titres variables et l'étude de l'anticorps en janvier 1964 montre qu'il s'agit d'une agglutinine anti i Cette agglutinine ne parait pas avoir une forte activité hémolytique, à l'heure actuelle, puisque l'étude de la durée de vie d'hématies i prélevées à un donneur et injectées au malade montre une 1/2 vie de 16 jours avec une hémolyse de 3 %/ . Il faudrait comparer ces résultats à la durée de vie d'hématies I faite dans les mêmes conditions. A noter que la destruction des globules rouges est électivement splénique. Enfin il est apparu un iso anticorps anti Lewis a.

Les attitudes thérapeutiques ont varié ; interruption du chloraminophène en novembre 1964 ; Endoxan par voie I. V. et Rx sur la vertèbre atteinte, puis reprise du chloraminophène en mars 1965 à la place de l'Endoxan à la dose de 8 mg./j., il est continué jusqu'en novembre où il est à nouveau interrompu et remplacé par une polychimiothérapie par Vincristine - Caryolysine par voie I. V. une fois par semaine et Natulan 200 mg./J. Sous ce dernier traitement, toujours associé au cortancyl (80 mg/ J. et au Rimifon 600 mg/J.) le malade est apyrétique, apparemment en bon E. G. souffrant beaucoup moins, mais se plaignant de douleurs de la hanche droite.

RESUME : Apparition brutale chez un homme de 35 ans, de fièvre, de splénomégalie douloureuse, de douleurs osseuses diffuses. On trouve alors une sarcomatose ganglionnaire qui évoque un Hodgkin sarcome sur l'aspect des cellules réticulaires malignes, et une tuberculose qui se manifeste par des abcès froids sous cutanés. L'effet de la thérapeutique est paradoxal. En effet, une seule cure de Melphalan suffit à ramener la

macroglobuline à des taux normaux cependant qu'il persiste un pic sérique et une paraprotéinurie.

5 mois après le début de ce traitement est affirmée la sarcomatose. La chimiothérapie anti-tuberculeuse, pourtant parfaitement efficace in vitro sur le B.K. n'empêche pas de nouveaux abcès froids d'apparaître. La sarcomatose continue à évoluer au niveau des os, de façon plurifocale, intéressant l'humérus G. deux vertèbres dorsales, l'os iliaque gauche, mais aussi au niveau des poumons, où persistent depuis 2 ans des images réticulo-nodulaires. Par contre la rate est revenue à un volume normal et les ganglions profonds, pathologiques à la 1ère lymphographie, sont redevenus normaux. Il existe 2 anticorps distinctes de type I.g.M.: facteur rhumatoïde et anti-corps anti-érythrocytaires anti i.

L'enquête familiale a montré des anomalies quantitatives des immunoglobulines chez le père et une soeur du malade et la présence de facteurs rhumatoïdes chez une soeur, et chez 2 enfants très jeunes du propositus.

OBSERVATION N° 25 -

E ... L. - Sexe M. - Né en 1891.

En 1961, ecchymoses traumatiques énormes; en novembre 1961, purpura des membres inf. qui s'étend ultérieurement aux membres sup. et à la bouche. Epistaxis, N.F.S. : à cette époque, pas d'anémie. N. F. blanche : Nle, mais thrombopénie. Durant cette période de deux ans, le malade a maigri de 14 kg. En novembre 1963, hématémèse et moeléna pour lesquels le malade est hospitalisé dans le service du Docteur Mialaret, puis dans le service du Pr. Degos. Ni hépato, ni splénomégalie.

Les radios de l'estomac montrent une bulbe suspect mais cette impression n'est pas confirmée ultérieurement. Grêle : R.A.S. C'est à cette époque que le diagnostic de macroglobulinémie est posé. Le malade est passé dans le service d'hématologie le 12.2.1964.

Antécédents personnels : Hernie inguinale bilatérale opérée à G. En 1962; congestion pulmonaire, en 1963 : otite droite para-centhèsée.

Antécédents familiaux : Il s'agit d'une forme familiale : chez un frère de 71 ans, bien portant ne présentant aucune anomalie clinique, découverte à l'I. EL. d'une augmentation de l'I.g.M. avec pic à l'EL. et 9 % de constituants lourds (7 g./L. à l'U.C.) I.g.G. et I.g.A. : Nales - I.g. M. Type K. I. EL. d'une fille (31 A) : Nle ; d'un fils (43 A) : Nle, mais présence d'un facteur anti- γ -globulines de lapin et d'homme. et chez le plus jeune fils : augmentation de l'I.g.A. et présence d'un facteur anti- γ - globulines de lapin.

BILAN CLINIQUE : Asthénie ; 59 kg. ; adénopathies modérées cervico-axillaires. Hépatomégalie de 2 travers de doigt, pas de splénomégalie. Epistaxis important. Une lymphographie montre des ganglions peu nombreux, un ganglion iliaque primitif mal rempli, avec une trame trop bien visible et peut être également 2 ganglions lombaires sus jacents de même aspect. Il s'agit vraisemblablement d'une lymphographie pathologique, avec atteinte hétérogène.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 135 ; protides tx : 74 g. ; 23 g. d'albumine, entre 7 et 10 g. d'alpha 2 glob. ; 35 g. de gamma glob. Pic en béta 2. Thymol : 26 ; Kunkel zn : 17 ; fibrine : 6,2 g. I.EL. : précipité important dont la dépolymérisation montre qu'il est constitué de macro-globul. I.g.A. non vus, I.g.G. diminués de façon très modérée. U.C. : 4 S 56 % ; 7 S 14 % ; 17 S 27 % ; 25 S 3 % (soit 22,2 g. de constituants lourds). 2 variétés distinctes de molécules I.g.M.; l'un de type K, l'autre de type L.

Traces de protéinurie, pas de pic. Chaîne légère des deux types, dans les urines. F.R. : un résultat douteux avec l'anti-gammaglob. humaine. Pas d'anticorps anti-nucléaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Anémie autour de 10 g., hypochrome, valeur globulaire : 0,77 ; F.S. : 35 gamma (saturation 18 %). Leucocytose : Nle, mais 52 % de petits lymphocytes et de grands lymphocytes, 40 % de monocytes. (mono contournés et mûrs le plus souvent). Cette formule est d'ailleurs variable.

Moëlle modérément riche ; infiltration lymphocytaire polymorphe à 40 %, surtout grands lympho. Quelques cellules réticulaires et quelques histiocytes, mastocytose.

B.M. : densité très augmentée, infiltration diffuse et nodulaire de lymphocytes surtout, plasmocytes plus accessoirement. Grande hypoplasie myélofde, réticuline ++/ Adénogramme lymphocytaire sans anomalie. Thrombopénie en-dessous de 100 000 avec allongement du temps de saignement. Le reste de l'hémostase est Nl. Cuti réaction : négative. F.O. : Nl. Urée à 0,40 avec un fonctionnement rénal Nl. Cholestérol estérifié sur cholestérol total 1,10 g. / 1,60. B.S.P. : Nle. Lipides tx : 4,50g. Etude du caryotype : chromosome W, dans une mitose à 47 dans le sang (12 mitoses observées) 1 mitose triplo. 18 dans la moëlle (65 mitoses observées).

EVOLUTION : Le malade reçoit à peu près 20 transfusions en 14 mois. Cortancyl à doses variables entre 5 et 20 mg., et à partir du 4 mars 1964, du chloraminophène entre 6 et 2 mg./J. à cause de la thrombopénie. Enfin du fer sous forme de fumarate ferreux.

Au point de vue clinique : A signaler un amaigrissement de 9 kg. en 10 mois, une action probable du chloraminophène sur la tendance hémorragique ou sur la production médullaire, puisque pendant son administration beaucoup moins de transfusions sont nécessaires. A partir de novembre 1964, s'installe un état de somnolence, de grande asthénie, ainsi qu'une insuffisance cardiaque. Sur le plan hématologique rien à signaler. Par contre au point de vue protidique, effondrement terminal de l'albumine à 11 g. et une tendance à la diminution du pic des gammas globulines. Le malade meurt le 5.1.65. Pas d'autopsie.

RESUME : Syndrome hémorragique sous forme de purpura, d'épistaxis et d'ecchymoses apparu à l'âge de 71 ans et dû semble-t-il à une thrombopénie. Hospitalisation à l'occasion d'une hématémèse, sans cause digestive radiologiquement décelable. A cette occasion mise en évidence d'une macroglobulinémie importante avec diminution de l'I.g.A. - Absence de paraprotéinurie. Le typage révèle 2 molécules différentes, une de type K, une de type L. Il s'agit d'une forme presque uniquement médullaire mais avec une atteinte limitée à certains ganglions sur la lymphographie. L'évolution se fait en un peu plus d'un an vers la mort, avec cachexie progressive et hypoalbuminémie terminale.

Il s'agit d'une forme familiale, avec une macroglobulinémie asymptomatique chez un frère et de facteurs anti- γ - globulines chez 2 enfants.

Anomalies chromosomiques chez le propositus.

OBSERVATION N° 26 -

M. . . L. - Sexe F. Secrétaire, née en 1898.

Début des troubles en 1958 avec asthénie et amaigrissement de 12 kg. en 1 an et demi. Zona crural droit intercurrent en juillet 1959 ainsi qu'un abcès de la fesse secondaire à une injection intra-musculaire traînant durant 2 mois. La découverte d'une anémie et d'une augmentation de la V.S. en octobre 1959 font adresser la malade dans le service

du docteur ALBEAUX FERNET à l'Hôpital Laënnec en décembre 1959. Au point de vue clinique : 55 kg., adénopathie axillaire, pôle inférieur de rate. Existence d'une surdité apparue et s'étant développée progressivement depuis 1 an, prédominant à droite. Nodule du sein droit, bosselé, bien limité, sans aucune adhérence, découvert fortuitement quelques mois auparavant. La malade entre à l'Hôpital Saint-Louis le 11.2.1960 après qu'une I. EL. ait permis le diagnostic de macroglobulinémie.

Antécédents personnels : Zona thoraco-abdominal droit en 1948, pollakiurie nocturne apparue en 1958, chute en Mai 1959 avec déplacement des vertèbres lombaires séquelles douloureuses.

Antécédents familiaux : Père décédé d'un K. du foie probable ; mère atteinte d'un Recklinghausen cutané, frère opéré d'un K. de l'estomac en 1959.

BILAN CLINIQUE : Identique au précédent : amaigrissement de 5 kg. en 2 mois ; existence d'une maladie de Recklinghausen cutanée.

Le bilan radiologique digestif est négatif. Les radios du squelette sont Nles. La mammographie du sein droit permet d'affirmer, avec une quasi certitude, la malignité.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 90 ; protides tx à 58 g. avec 32 g. d'albumine, 14,5 g. de gammaglob. ; Fibrine :4,80 g. ; L'I.EL. montre une ligne de précipitation typique de l'I.g.M. à inflexion cathodique. Les I.g.A. ne sont pas vus; les I.g.G. sont augmentés de façon très modérée. U.C. : 4,35 S 75 % ; 5,5 S 16 % ; 16 S 9 % (soit 5,22 g./L. de constituants lourds). Protéinurie de 3 g./L. avec un pic à l'électrophorèse.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Anémie entre 1.500.000 et 3.000.000 de G.R. F.S. : 369 gamma. Leucopénie entre 1.800 et 5.000 ; formule Nle en dehors d'une monocytose entre 10 et 25. 270.000 plaquettes. Moëlle très peu riche avec une lymphocytose entre 30 et 70 %. B.M. : Moëlle de densitée augmentée avec une infiltration diffuse et nodulaire de lymphocytes. Grande hypoplasie myélofde, réticuline ++. Consommation de prothrombine diminuée sans hypo plaquettose.

La biopsie du nodule du sein montre un épithélioma tantôt trabéculaire, tantôt à différenciation franchement collofde, cette T. infiltre toute l'architecture mammaire et atteint le tissu cellulo-graisseux. Cuti réaction : négative. F.O. : Nl en dehors d'un noevus rétinien droit et gauche et d'exsudats. Grande insuffisance rénale avec une urée entre 2 g. et 4 g. /l. pyurie. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 1 g. sur 1,55 g. Rouge congo : négatif.

EVOLUTION : La malade reçoit 20 transfusions dans l'espace de 6 mois. Elle est mise au chloraminophène pendant 1 mois 1/2 entre décembre 1959 et février 1960. Elle s'aggrave progressivement à partir de mai 1960, troubles psychiques, et dysarthrie. Se plaint de douleurs rachidiennes. Mort le 23.9.1960, sans que le tableau clinique et biologique ne se soit modifié.

AUTOPSIE : (Docteur Pierre Renault) - "Sein droit ; tumeur de type très particulier, consistant en un ensemble de cavités et de tubes dilatés remplis de mucus. Le canal galactophore essentiel, axial par rapport à l'ensemble contient une prolifération papillomateuse, ramifiée, du type des épithéliomas dendritiques intra-canaliculaires. Dans les diverses cavités, existent également des traces éparses de prolifération épithéliales, sous forme de petits rubans, de fragments de rubans de bordure épithéliale, de structure analogue à celle de la tumeur papillomateuse intra-canaliculaire. On peut se demander en voyant des traces si discrètes de prolifération locale, s'il s'agit bien d'une T. maligne. (Les épithéliomas dendritiques canaliculaires sont généralement bénins). Aucun foyer tumoral métastatique n'a été trouvé par ailleurs sur l'ensemble du prélèvement. Infiltration lymphocytaire très parcellaire trouvée au niveau du foie et de la rate sous forme de manchons autour des pédicules vasculaires et biliaires. Au niveau des surrénales, dans la graisse péri-surrénalienne ; les reins montrent des

lésions de néphrite chronique à prédominance interstitielle avec très importante dilatation tubulaire. Abondance de lymphocytes dans tout le tissu interstitiel".

RESUME : A l'âge de 62 ans, après deux ans d'une évolution marquée par des troubles généraux, un zona, puis un abcès, découverte concomittante d'un K. du sein, d'une infiltration lymphoïde de la moëlle, avec hypoplasie du tissu myéloïde Nl, et d'une macroglobulinémie très modérée. Paraprotéinurie, maladie de Recklinghausen cutanée familiale, et insuffisance rénale rattachée ultérieurement grâce à l'autopsie à une néphrite interstitielle. Evolution vers la mort en moins d'un an, très vraisemblablement accélérée, sinon provoquée par l'insuffisance rénale. L'autopsie retrouve l'infiltration lymphoïde à la fois ubiquitaire et parcellaire. Il faut insister sur le caractère particulier du K. du sein de cette malade qui parait très peu malin.

OBSERVATION N° 27 -

M. Li .... - Sexe F. - Née en 1901.

A partir de 1962, pâleur, manque d'entrain, asthénie du matin. C'est seulement en avril 1964 à l'occasion d'une grippe qu'est fait le premier bilan.

Découverte d'une splénomégalie, d'une anémie, d'une protidémie à 93 g., et d'une paraprotéinurie. On parle de myélome et ce n'est qu'un an plus tard, en mai 1965, que le diagnostic de macroglob. sera posé.

Antécédents personnels : Corticopleurite en 1930 (?), rhume, trachéite et même bronchites fréquentes, abcès du sein bilatéral en 1936, compliqué de phlébite bilatérale. Ulcère variqueux, péri-phlébite.

Enquête familiale clinique : négative. I. EL de la mère : très importante diminution de l'I.g.M., d'une 1ère soeur : Nle ; d'une 2ème soeur : diminution de l'I.g.A. et de l'I.g.M. ; d'un fils : Nle.

BILAN CLINIQUE : 58 kg., asthénie, pâleur, température entre 37°5 et 38° dermite des membres inf. ; pas d'adénopathie, foie mesurant 12 cm. sur la ligne mamelonnaire, rate débordant de 3 travers de doigt.

BILAN RADIOLOGIQUE : digestif : Nl ; radios du squelette : Nle ; une lymphographie n'est réussie que du côté gauche ; toutes les adénopathies sont Nles en nombre, en volume et en aspect.

BILAN PROTIDIQUE : V.S. : 95 ; protides tx à 112 g. dont 21,5 g. d'alb. ; 81 g. de gamma glob. Pic. Thymol : 31; Kunkel zn : 23. L'I.EL. montre un précipité partiellement dépolymérisé, constitué d'I.g.M. ; I.g.A. non vus, I.g.G. diminués de façon importante. U.C. : 4,9 S 51 % ; 6,8 S 3 % ; 18 S 38 % ; 26 S 8 % (soit 50,60 g. constituants lourds). Traces de protéinurie, paraprotéinurie, type Kappa.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Anémie à 9-10 g., réticulocytes 4 % ; F.S. : 150 gamma (44 % saturation) . Examen immuno-hématologique négatif. N.F. blanche : Nle avec une discrète monocytose entre 5 et 10 %. 180.000 plaquettes. Coombs négatif. Moëlle très pauvre avec 60 à 70 % d'éléments lymphocytaires monomorphes. B.M. : infiltration en ilôts lymphocytaires.

Cuti réaction : négative - I.D.R. à 10 u. négative.

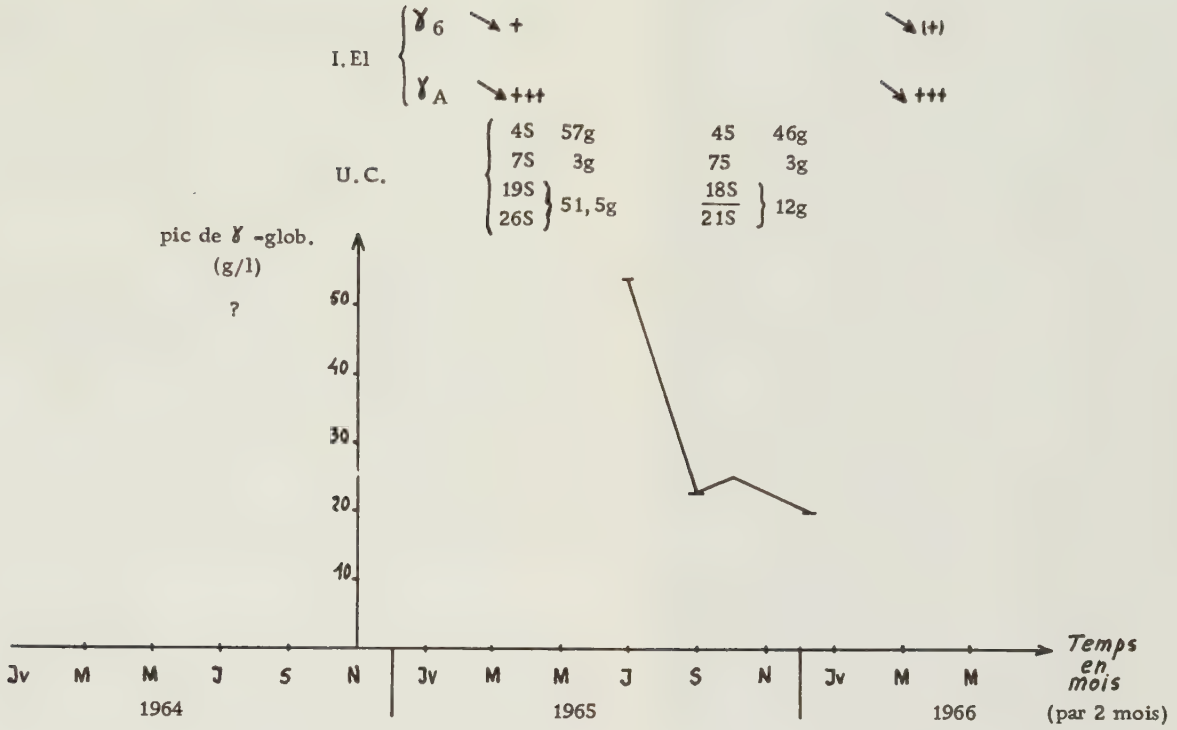
Splénogramme : lymphocytose non homogène, plasmocytose 20 % avec un cytoplasme souvent folié. P.B.H. : pas d'infiltration, pas d'amylose.

TABLEAU EVOLUTIF N° 6

M. LI

♀

née en 1901



Hépatomégalie +		+	(+)		(+)
Moëlle	Lymphos	76 | 58		6	15
	Plasmos	10 | 3		1	2
B.M.		+			

TRANSFUSIONS ——→ IIIII

CORTANCYL ——→ 30mg/j 20mg/j

CHLORAMBUCIL ——→ 8mg/j

Etude de l'anémie par l'étude de l'incorporation du fer 59, et par celle de la durée de vie des hématies mesurée directement par le chrome 51. Anémie hémolytique mal compensée malgré une hyperérythropoïèse. (Hémolyse calculée 4,7 %/J.) séquestration mixte.

Temps de saignement une fois allongé, à 7'30 ; avec une résistance capillaire un peu inférieure à 10. Temps de stypven calcique plus long que celui du témoin, corrigé par la céphaline. Le reste de l'étude de l'hémostase est Nle.

Calcémie : 84 mg., calciurie : 130mg/24h.. Fonctionnement rénal : Nl. ; uricémie 45 mg. Cholestérol total à 1,1 g. Lipides Tx : 4,80 g./L. Recherche d'amylose négative. (Rouge congo et biopsie rectale). Etude du caryotype sur 11 mitoses observées dans le sang, une mitose à 47 avec 1 chromosome minute. Pas de mitose observée dans la moëlle.

EVOLUTION : (Voir tableau évolutif). La malade est mis le 5 juin à un traitement associant 30 mg. de cortancyl en raison de l'hémolyse et 8 mg. de chloraminophène, le cortancyl sera arrêté en août et le chloraminophène continué jusqu'à présent. Sur le plan clinique, diminution très nette de la splénomégalie, sur le plan protéïque : diminution extraordinairement rapide de la macroglob. Le 21 septembre, soit moins de deux mois après le début du traitement, la V.S. est à 25, les protides tx à 66 g. et 23 g. de gammaglob. L'U.C. montre un mois plus tard, alors que les chiffres de l'électrophorèse sont identiques, les taux suivants : 4 S 75 % ; 7 S 5 % ; 17,9 S 19 % ; 21 S 1 % (soit 13,4 g./L. de constituants lourds).

Sur le plan hématologique, peu d'action sur la formule blanche, par contre l'anémie se répare très régulièrement sans l'aide d'aucune transfusion; et la moëlle ne paraît plus infiltrée : 6 à 15 % de lymphocytes.

RESUME : Chez une femme de 61 ans, apparition d'une anémie hémolytique, rattachée tardivement à une macroglobulinémie. L'étude isotopique confirme l'hémolyse, et on ne trouve pas d'anticorps. Infiltration médullaire et splénique uniquement. En particulier la lymphographie est normale. Macroglobulinémie quantitativement très importante, avec grande diminution des autres immunoglob. Existence d'une paraprotéinurie. L'anémie, l'infiltration et la macroglobulinémie diminuent très rapidement sous l'influence du traitement par le chloraminophène associé pendant un peu plus de 2 mois au cortancyl à doses faibles.

Anomalies quantitatives des immunoglobulines chez 2 membres de sa famille.

OBSERVATION N° 28 -

M .... M. - Sexe M. Gardien de la Paix, né en 1914.

A la suite d'un zona intercostal droit, en janvier 1962, survenue d'asthénie et découverte d'une polyadénopathie et d'une anémie pour laquelle il est adressé à la consultation d'hématologie de Saint-Louis le 22.2.1962.

Antécédents personnels : Néant, sauf un rétrécissement de l'urèthre, opéré en 1960.

Enquête familiale clinique : négative. I. EL. de la mère : augmentation de l'I.g.A. ; du père : Nle ; d'une soeur : Nle ; d'une fille : Nle ; d'un fils de 20 ans : diminution de l'I.g.M. - Présence de facteurs anti- γ - globulines humaines.

BILAN CLINIQUE : Discret oedème des membres inf. ; petite adénopathie cervico-axillaire, ni hépato, ni splénomégalie.

Radiographies digestives : nles. Radios du squelette : nles.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 143, protides tx à 95 ; alb. à 31,5 g. : gamma glob. 55,5 g. Pic. I. EL. : ligne de précipitation des I.g.M. incurvée en faux à son extrémité cathodique I.g.A. non vus, I.g.G. diminués de façon nette. I.C. : 4 S 57 % ; 7 S (?) 12 % ; 19 S 24 % ; 28 S 5 % ; 36 S 2 % (soit 30 g. de constituants lourds). I.g.M. type L. Protéinurie : traces avec présence d'une paraprotéinurie - type lamda. F.R. = 0. Fibrine : 2,60 g. Ultérieurement sont pratiqués un B.W. qui est négatif, une recherche d'anticorps anti-nucléaires qui est négative.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 11 g. d'hémoglob. ; 80 gamma de F.S. N.F. blanche : Nle, sauf une éosinophilie entre 1 et 17 % et une monocytose entre 4 et 20 %. 200.000 plaquettes. Moëlle assez riche envahie par une lymphocytose polymorphe. B.M. : moëlle de densité augmentée avec une infiltration de lymphocytes en ilôts, une hypoplasie médullaire, une réticuline + -. Adénogramme : lymphocytose monomorphe faite de grands lympho. Biopsie ganglionnaire : homogénéisation totale avec disparition des centres claires, capsule dépassée. Infiltration lymphoïde importante.

Cuti réaction : + ; rein : Nl. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 1,55 /2,25. Coagulation : Nle. F.O. : Nl.

EVOLUTION : Le malade reçoit du cortancyl : 10 mg./J. pendant 6 mois, puis du Melphalan pendant 1 mois, un traitement d'attaque de 75 mg., puis d'entretien, de 2 mg./J. en raison de son inefficacité on le remplace par le chloraminophène donné pendant 6 mois, au début de 1963. Nouveau bilan en décembre 1964 qui ne retrouve rien de nouveau au point de vue clinique, un tableau protéique inchangé, un tableau hématologique identique. On complète les explorations par une lymphographie qui montre des ganglions augmentés en nombre et en volume, trabéculés, d'aspect homogène. Aspect intermédiaire entre une hyperplasie et une leucémie lymphoïde chronique. Une biopsie ganglionnaire faite sur un ganglion repéré à la lymphographie, montre une architecture estompée, une infiltration modérée par des lymphocytes, une diminution des centres clairs. Présence de dépôts hyalins. P.B.H. : pas d'infiltration, surcharge hémosidérinique discrète ; recherche d'amylose négative (biopsie rectale, rouge congo PBH) caryotype 1 triplo 18/18 mitoses dans le sang. R.A.S. dans la moëlle. Après ce bilan le malade suit un traitement continue par le chloraminophène jusqu'à l'heure actuelle, à des doses variant entre 3 mg. et 6 mg./J. en associant parfois des petites doses de cortancyl quand la leucopénie est trop marquée. Ce traitement paraît n'influencer en rien le cours d'une maladie tout à fait asymptomatique. En janvier 1966, il persiste 43 % de lympho. dans la moëlle, 77,5 g. de protides tx, dont 35 g. d'alb. et 30,5 g. de gamma glob. et l'U.C. suivante est faite le 13.2.1966 : 4 S 74 % ; 7 S 6 % ; 17 S 18 % ; 22 S 2 % (soit 15,50 g. de constituants lourds, la moitié du chiffre antérieur.)

RESUME : forme pauci symptomatique de macroglobulinémie chez un homme relativement jeune, découverte à l'occasion d'un zona. Infiltration médullaire et ganglionnaire. Macroglobul. importante. Paraprotéinurie. Action modeste du traitement par le chloraminophène sur le taux de la macroglobuline.

OBSERVATION N° 29 -

J ... M. - Sexe M. - Né en 1914. Officier de police judiciaire.

Octobre 1964 : Au décours d'une intervention pour une hernie, découverte d'une V.S. à 140. Dans les suites opératoires, asthénie, fébricule, sueurs nocturnes, diminution du tonus. Février 1965 : tuméfaction veineuse de la jambe droite avec douleurs et oedème. Le malade est adressé dans le service du Pr. Siguier à l'Hôpital de la Pitié en Novembre 1965.

Nous remercions le Pr. Siguier de nous avoir confié cette observation.

Antécédents : 1933 : pleurésie de nature indéterminée ; 1938 : colique néphrétique. 1956 : ulcère duodénal, traité médicalement. 1958 : congestion pulmonaire droite. 1964 : ablation à l'Hôpital Necker d'un kyste thyroïdien qui est histologiquement bénin.

Enquête familiale : négative.

EXAMEN CLINIQUE : Hipocratisme digital, bon E.G. ; température entre 37°2 et 38°. 69,300 kg. ; pâleur. Polymicro-adénopathies. Ni hépato, ni splénomégalie.

RADIOS : bilan radiologique digestif : Nl. (Pas de transit du grêle). Rx. du squelette normales. Lymphographie : le premier jour, réseaux normaux, le deuxième jour, à gauche un aspect hyperplasique ; à droite des ganglions de volume très augmenté, avec association d'un aspect stratifié de l'opacification et d'un aspect lacunaire. L'atteinte est hétérogène et évoque un sarcome ganglionnaire. Il persiste une stase le 5ème jour.

BILAN PROTIDIQUE : V.S. : 140 ; protides tx : 111 g. ; 37 g. d'albumine ; 74 g. de globul. ; avec un pic étroit en béta 2 et un dôme très important en gamma. L'I. EL montre une augmentation importante des I.g.A. et des I.g.G., d'une ligne de précipitation caractéristique des I.g.M. I.g.M. type L. U.C. en 2/66 (C.N.R.S.) : 4 S 40,4 % ; 7 S 52,96 % (soit 63,5 g.) 19 S 6,63 % (soit 8 g.) sur 120 g. de protides totaux. Pas de protéinurie.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 10 g. d'hémoglobine ; réticulocytes : 1 % ; 40 gamma de F.S. (saturation 14 %) N.F. blanche : Nle, 380.000 plaquettes. Plusieurs ponctions sternales sont blanches, l'os est très dur. Une empreinte faite après une biopsie médullaire chirurgicale montre une infiltration par 81 % de lymphocytes, de type grands lymphocytes, présence de 3 % de plasmocytes. La B.M. montre une infiltration diffuse faite surtout de lymphocytes mais aussi de plasmocytes, d'éléments intermédiaires. L'infiltration déborde dans les tissus mous. Pas de biopsie ganglionnaire. Pas de P.B.H. Cuti réaction : positive. Rein : Fonctionnellement nl. Cholestérol total : 1,15 g.

EVOLUTION : Le malade est mis au chloraminophène (6 mg./J.) et 6 séances de Rx 200 kv. sur les adénopathies iliaques droites. Très importante amélioration de l'E.G. ; réparation de l'anémie.

RESUME : Découverte fortuite à l'âge de 50 ans d'une macroglobulinémie peu importante, dont la particularité est d'être associée à une considérable augmentation des autres immunoglobul. Infiltration médullaire massive, lymphoplasmocytaire, qui parait lytique. A la lymphographie, aspect hétérogène évoquant un sarcome. A noter l'absence de paraprotéinurie.

OBSERVATION N° 30 -

R .... M. - Sexe F. - Née en 1900. D.C.D. en 1965

En mars 1956 : ablation d'une tumeur de la vulve. L'histologie montre un tissu conjonctif complètement infiltré par des lymphocytes. "Cette lésion est maligne car elle a une tendance invasive". Radiothérapie 200 kv. 2000 r. A partir de l'année 1959, cette malade, anciennement obèse maigrit de près de 60 kg. Bronchorrée, nombreuses crises de cystites. En 1963 : Pneumopathie aiguë, troubles digestifs. Elle est hospitalisée à l'Hôpital de Chartres en mai 1964, où on découvre une pleurésie droite et une splénomégalie. C'est en juillet que le diagnostic de macroglobulinémie est fait sur une I.EL. La malade est mise sous corticoïdes. En avril 1965, elle est hospitalisée à Saint-Louis.

Antécédents personnels : 1935 : crise de colique hépatique : intervention. On en ignore les résultats exactes. Appendicectomie. 1956 : installation d'une hypertension artérielle. 1960 : crises de coliques néphrétiques avec température à 40° et en 1961 : ablation d'un calcul caliciel gauche. L'hypertension disparaît après cette intervention. Mars 1965 : fracture de la rotule.

Enquête familiale : L'enquête systématique découvre chez une soeur de 68 ans, la présence d'un pic, identifié par l'I.EL à l'I.g.M. U.C. 18 % de constituants lourds sur 84 g. de protides totaux. I.g.M. type L. I.g.G. et I.g.A. normales. 2 filles et 1 fils : normaux. 1 fille de 36 ans - I.g.M. augmentée.

BILAN CLINIQUE : 68 kg. température 37 à 38° ; érythrocyanose des pommettes ; adénopathie sous maxillaire gauche existant depuis 5 ans. Foie : Nl ; rate : débordant de 2 travers de doigt. Epanchement pleural droit. Radiographies digestives estomac ; côlon : Normaux ; transit du grêle : retard à la progression, la valvule n'étant pas atteinte 10 h. ; après l'ingestion. Refoulement de la clarté recto-sigmoïdienne vers la droite avec une grisaille dans le pelvis à G. et un aspect suspendu des dernières anses évoquant une infiltration du méso. Urographie : opacification médiocre, pas de lithiase visible. Poumons : séquelles pleurales dt. Bronchographie : Nle. Lymphographie : le premier jour, blocage relatif, iliaque primitif. Les réseaux sont très fins arachnéens avec des voies de dérivation pelvienne anormales. Le lendemain à dt., les ganglions sont très rares, mal opacifiés, très pathologiques, à G. : ils sont tous pathologiques, peu nombreux, de taille inégale, avec une grosse ponctuation et quelques grosses lacunes. Aspect de sclérose. Atteinte hétérogène. Protides Tx : 75 g. Alb. : 22 g. ; gammaglob. 41,5 g. Pic ; I. EL. : ligne des I.g.M. incurvée en son centre. I.g.A. diminués ; I.g.G. : Nl. U.C. : 4,6 S 53 % ; 7 S 17 % ; 18 S 25 % 25 S 4 % ; 28 S 1 % (soit 22,5 g. de constituants lourds) I.g.M. type L. Protéinurie entre 0,60 g. et 2 g./l. paraprotéinurie type lamda. Fibrine : 6,3 g./l. Le liquide pleural contenait entre 23 et 29 g./l. de protéines. Il n'a pas été fait d'U.C. 80 à 90 % de lymphocytes. F.R. = 0. Anticorps antinucléaires = 0 B.W. : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 12 g. d'hémoglob. ; 50 gamma de F.S. ; 5.800 G.B. avec une formule Nle. 270.000 plaquettes. Moëlle riche avec 30 % de lymphocytes polymorphes (certains avec des vacuoles nucléaires). Assez nombreux mastocytes. B.M. : densité médullaire augmentée avec uneinfiltration diffuse et en ilôts de lymphocytes. Hypoplasie légère. Adénogramme ; lymphocytose monomorphe à petits lympho. avec vacuoles nucléaires ; quelques plasmocytes, mastocytes. Biopsie ggl. du volume d'une cerise ; homogénéisation, infiltration importante par des lymphocytes, quelques plasmocytes. Plus de centres clairs, dépôt hyalin important. Splénogramme : Lymphocytose avec vacuoles, histiocytes bleus, plasmocytes. A noter que le P.A.S. colore les enclaves nucléaires des cellules lymphoïdes. P.B.H. : Nle.

Cuti réaction : négative. Coagulation : Nle en dehors d'un raccourcissement du temps de stypven. F.O. veines boudinées. Une hémorragie. 0,45 g. d'urée ; uricémie : 70 mg. ; cholestérol total 0,90 g. B.S.P. : Nle. Calcémie : 90 mg.

EVOLUTION : La malade est mise le 1er mai à 8 mg. de chloraminophène, mais est opérée le 15.6., à l'hôpital de Chartres pour un syndrome occlusif. On trouve un côlon dt. et un transverse dilaté, énorme, un côlon G., sigmoïde et rectum plats Infiltration considérable du méso par une nappe de "graisse" de l'épaisseur de la main très dure. Anus coecal. Mort dans un tableau de collapsus. Pas d'autopsie.

RESUME : Ablation d'un lymphome cutané à l'âge de 56 ans, traité par Radiothérapie. Pas de vitesse de sédimentation ni d'études des protéines à cette époque. Accidents infectieux pulmonaire et urinaire, amaigrissement considérable dans les années suivantes. Macroglobulinémie découverte 9 ans plus tard, importante, sans grande modification des autres immunoglobul. Une adénopathie superficielle particulière par la présence en son sein de masses hyalines et des adénopathies profondes à la lymphographie, particulières par l'image de sclérose qu'elles donnent, infiltration très probable des mésos, responsable d'une occlusion et indirectement de la mort. Forme familiale puisqu'il existe une macroglobulinémie asymptomatique chez une soeur.

OBSERVATION N° 31 -

H... M. - Sexe M. - Né en 1906. - Mort le 15.11.1962

1959 : à la suite d'une pneumopathie aiguë, installation d'une asthénie intense. Entre à l'Hôpital Saint Louis le 28.10.60.

Antécédents personnels : 14 ans de séjour en Amérique du Sud dans des régions d'Endémicité de trypanosomiase. Appendicectomie en 1940.

Enquête familiale : Clinique négative. Immuno-électrophorèse d'un frère. Diminution de l'IgM.

BILAN CLINIQUE : 60 Kgs ; température entre 37 et 38°, pâleur, polyadénopathies de volume modéré. Hépatomégalie débordant le rebord costal de 6 cm ; splénomégalie modérée.

BILAN RADIOLOGIQUE DIGESTIF : Nl ; radios du squelette : Nles

BILAN PROTIDIQUE : V.S. à 145 ; protides tx à 91 gr dont 33 gr. d'alb. 7 g. alpha 2 glob. ; 36 g de gamma. Fibrine à 4 g. l'I. El. montre un précipité considérable qui après dépolymérisation est identifié comme une IgM Diminution modérée des IgA ; augmentation modérée des IgG. U.C. : (CNRS) : 3,7S 60 % ; 5,7S 12 % ; 12,7S? 27 % ; 20,5S 1% (soit 25,5 g de constituant lourd) IgM type K.

Protéïnurie : 0,80 g/l avec un pic non identifié. Facteur anti gamma glob. humaines-

BILAN HEMATOLOGIQUE : 8 g d'hémoglobine, valeur globulaire 0,94 ; 100 gamma de FS. 6.800 GB dont 48 lymphocytes, et 13 mono. Petite myélémie, 110.000 plaquettes. Infiltration de la moelle qui est très riche, par une lymphocytose monomorphe, entre 46 et 90 % de petits lymphocytes. Quelques mastocytes. BM : densité médullaire très augmentée, infiltration diffuse par les lymphocytes. Absence de plasmocytes, réticuline négative, aplasie myéloïde. Adénogramme : 100 % de lymphocytes. Biopsie de ganglions : volume d'une cerise, homogénisation totale, avec une infiltration très importante de la capsule par les lymphocytes.

Hémostase Nle en dehors d'une relative thrombopénie. Rein fonctionnellement Nl ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0;95/1,20 gr. BSP : Nle. Recherche d'amylose négative (rouge congo).

EVOLUTION : Entre Novembre 1960 et Avril 1961, le malade reçoit 4 cures de Melphalan, soit 220 mg en tout, du cortancyl est associé à doses faibles : 30 mg puis 10 mg/j à partir de Janvier. Ce traitement n'influence pas l'infiltration, mais entraîne peut être une diminution du pic gamme globulinique (25 gr. de gamma glob. le 19/1 au lieu de 42 gr. le 22/12, mais cette action est très temporaire. Le malade est alors mis au Chloraminophène le 18/5/61 à doses de 8 mgr/j ; ce traitement est poursuivi jusqu'à Octobre 61, à doses décroissante : 6 puis 4 mmgr. Le pic gamma globulinique est influencé puisque alors qu'il était à 45 g le 30 juin, il n'est plus qu'à 22 g. le 15/12/61. Pendant un an le malade ne reçoit d'autres traitements que des transfusions et du Cortancyl à doses toujours faibles, et il est réhospitalisé le 25/9/62 : Etat clinique inchangé. On fait une lymphographie qui montre le premier jour une mauvaise progression du produit avec des réseaux anormaux, lombaires et iliaques. Adénopathies augmentées de volume, avec un aspect trabéculé et des images de type lacunaire : aspect évocateur d'une L.L.C. ou d'un lymphosarcome. Au point de vue protidique, 71 gr de protides tx, 26 gr d'alb., 10 gr d'alpha 2 glob., 27 gr. de gammaglob. L'I. El. montre un aspect identique si ce n'est la très importante diminution de IgG , et de l'albumine. Pas d'U.C. à cette époque mais celle d'avril 1962, montrait 4,2S 76 % ; 7,6S 5 % ; 18S 15 % ; 22S 0,6 % sur des protides totaux à 66 gr. (soit 10 gr. de constituants lourds). La protéïnurie est à 2 gr. 40/L. Le malade est alors mis au Velbé 8 mg par semaine, puis 5 mg par semaine, et réhospitalisé le 13/11/62 avec une épaule droite douloureuse et bloquée, une tachycardie et un état torporeux. L'urée qui était jusque là Nle, est à 1,50 gr. le 14 ; 1 g90 le 15 ; la diurèse étant conservée (+ d'1 litre)

l'élimination uréique urinaire est encore de 30 g/24 h. Décédé le 15/11

L'AUTOPSIE ne retrouve pas la cause de la mort. Adénopathies multiples, ne dépassant jamais le volume d'une cerise, d'aspect identique à celui précédemment décrit. Foie : 2 kg. 900 ; avec une infiltration lymphocytaire très importante à maximum périportal, et gagnant à peu près tout le lobule et constituant avec une infiltration semblable de l'espace porte voisin de volumineux nodules. Rate : 350 gr. avec une importante infiltration lymphocytaire au niveau de la pulpe blanche et rouge, constituant de petits nodules. Pancréas :
infiltration lymphocytaire massive, intéressant à la fois les cloisons interlobulaires et le tissu conjonctif. Poumons : plusieurs prélèvements ; alternance de tissu pulmonaire Nl, et de plages de tissu pulmonaire collabé avec sclérose inter alvéolaire et congestion des capillaires. Au niveau de ces plages de collapsus, assez nombreux infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires. L'infiltration est retrouvée au niveau des surrénales, au niveau de la prostate où existe, de plus, une hyperplasie adénomyomateuse et surtout, au niveau des reins, où l'infiltration lymphocytaire est tellement importante par places que le tissu rénal a complètement disparu, et qu'il ne subsiste au sein de la prolifération que des pains à cacheter scléro-hyalins. L'infiltration est aussi très importante au niveau des uretères. Encéphale : infiltration lymphocytaire durémérienne importante à topographie périvasculaire.

RESUME : Chez un homme de 53 ans, ayant vécu longtemps en Amérique du Sud, découverte d'une macroglobulinémie importante et d'une hémopathie lymphoïde aleucémique, avec d'emblée une grande infiltration clinique et histologique, faite uniquement de petits lymphocytes, pas de modification des autres -immunoglob. au début ; paraprotéïnurie . Facteur anti-gamma-globulines humaines. Inefficacité de toutes les chimiothérapies essayées. En fin d'évolution, baisse de l'albumine et effondrement des gammaglob. Décès de cause non précisée dans un tableau d'hyperthermie, d'hyperazotémie plus probablement extra rénale qu'induite par l'infiltration. Episode infectieux ? A l'autopsie, l'infiltration est monomorphe ubiquitaire et massive, nodulaire par endroits, évoquant une L. L. C.

OBSERVATION N° 32 -

M. P. Sexe M. - Inspecteur d'Assurances ; né en 1921.

En 1954 : purpura atteignant chevilles et jambes évoluant sans rémission. A partir de 1957, 1958, asthénie importante. Eté 1959 : épistaxis, au début bénignes et peu fréquentes mais de plus en plus graves, traitées à partir de janvier 1960, à l'Hôpital Lariboisière par méchage puis cautérisation. A ces épistaxis s'ajoutent de petites hémorragies buccales et aux coupures de rasoir. Enfin, il existe une ulcération récidivante sur le fourreau de la verge sur laquelle est pratiqué un cytodiagnostic et une biopsie le 14. 5. 60 (docteur Civatte) : "présence de lymphocytes et de plasmocytes au fond de l'ulcération : aucun signe tumoral". C'est à cause des hémorragies répétées qu'il est adréssé à l'Hôpital Saint-Louis le 22/3/1960.

Antécédents personnels : rhume des foins à l'âge de 7 ans ; asthme à partir de l'âge de 12 ans ; n'ayant pas cédé à la puberté et traité par de très nombreuses thérapeutiques, avant tout sédatives, dérivés de la théophyline, éphédrine, cure de Cortancyl en Janvier 1959, courte et à petites doses.

Enquête familiale : père décédé d'un K. du pylore à l'âge de 75 ans, mère asthmatique chez laquelle on découvre, par un examen systématique, à l'âge de 70 ans, un pic étroit à l'électrophorèse - 79 g de Protides totaux - I El. - IgM augmentée - IgA et IgG diminués de façon très importante - U. C. 12 % de constituants lourds - IgM type K, - Présence d'un facteur anti-gamma-globulines humaines. Hémogramme et myélogramme normaux.

TABLEAU EVOLUTIF N° 4

M. P.

♂

né en 1921

38 A

43 A

I.El { γ G. ↗+ / γ A ↘+

pic de γ globulines (g/l)

60 50 40 30 20 10

U.C. { 4 S 42g ; 7 S 12g ; 15 S / 21 S / 26 S } 66g

4S 45g ; 7S 9g ; 18S / 25S / 30S } 66g :

protéinurie (g/l) (o ------- o)

Jv M M J S N | 1960 | 1961 | 1962 | 1963 | 1964 | Jv

Temps en mois (par 2 mois)

Oeil

Hémorragies

OS

Adénopathies

Hépatomégalie

Splénomégalie

Moelle Lympho	57	56	57	69	49	50
Moelle Plasmo	10	8	10	10	3	
B.M.	+			++		

TRANSFUSIONS

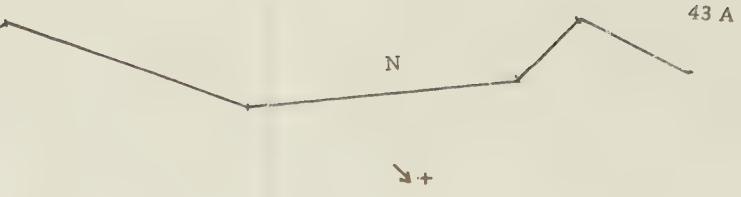
MELPHALAN

CHLORAMBUCIL

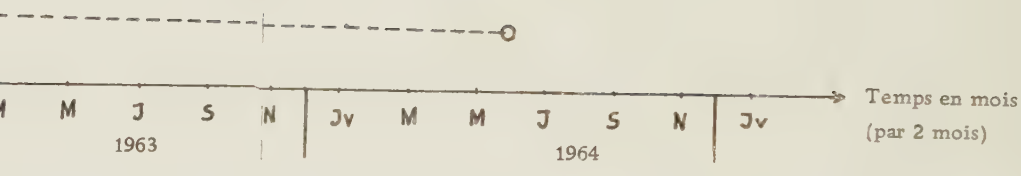
CORTANCYL

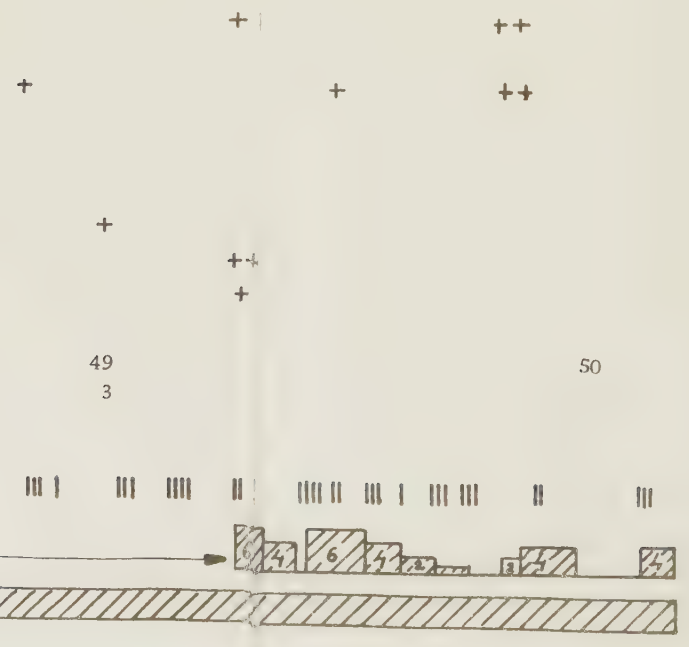
30 15 30 26 6 4 6 4 3

10x5 10x5



4S 45g
7S 9g
18S
25S } 66g :
30S





BILAN CLINIQUE : 69 kgs pour 1 m. 74 ; température : 37°8 ; purpura des membres inf. d'allure vasculaire. Polyadénopathies cervico axillaires, de la taille d'une prune. Hépatomégalie : 16 cm ; splénomégalie, débord de 3 travers de doigt. Malade neurotonique, anxieux, présentant de nombreuses épistaxis.

BILAN RADIOLOGIQUE : tube digestif : Nl . Les radios du squelette complet montrent au niveau du rachis dorsal un amincissement de la corticale.

BILAN PROTEIQUE : V.S. : 105 ; protides tx : 99 grs ; albumine : 27 gr. alpha2 glob. 7 gr ; 60 gr. de gammaglob. Pic ; thymol : 8 ; Kunkel Zn : 100. L'I. El. montre une ligne typique des IgM avec une inflexion cathodique en faux ; IgA légèrement diminués ; IgG modérément augmentés ; IgM type K Protéïnurie à 0gr, 60/l avec un pic. On mettra ultérieurment en évidence des chaînes légères type Kappa. FR = O ; anticorps anti nucléaires = 0.

BILAN HEMATOLOGIQUE : Hémoglob. à 13 gr ; valeur glob. à 1 ; réticulocytes 1 % ; FS : 150 gamme. 4. 200 GB ; dont 29 lymphocytes ; 7 mono ; discrète myélémie. 160. 000 plaquettes, Moelle envahie par 60 à 70 % de lymphocytes monomorphes. Rares mastocytes ; 2 & 5 % de plasmocytes. BM : densité augmentée ; infiltration en îlots de lymphocytes, de plasmocytes ; hypoplasie myéloïde. Réticuline négative. Adénogramme : lymphocytose assez polymorphe, avec prédominance de lymphocytes moyens ou petits. 10 % de plasmocytes ; quelques mastocytes. 2 adénopathies ont été prélevées, l'une de la taille d'une lentille, l'autre d'un haricot : l'architecture Nle du ganglion est estompée, l'infiltration lymphocytaire capsulaire est modérée ; existence de de plasmocytes et de cellules intermédiaires. Pas de centres clairs. Splénogramme : existence d'une lymphocytose polymorphe, + de 10 % de plasmocytes ; rares cellules réticulaires. Discrète métaplasie myéloïde. Cuti-réaction : + ; Le FO n'est pas fait à cette époque mais ultérieurement il montrera des modifications typiques avec dilatation veineuse et courant granuleux. L'examen de l'hémostase montre des anomalies nettes du complexe prothrombique portant sur les 3 facteurs non réparées par l'administration I. V. de vitamine K1, 1 ampoule/j. pendant 1 mois. Rein : Nl - cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0, 58/0, 70 ; BSP anormale avec rétention de 22 mg à la 15', de 7 mg à la 45'. Il n'y a pas eu de PBH à cause des troubles de la coagulation. Caryotype : sur 10 mitoses observées dans le sang, aucune anomalie.

EVOLUTION (V. tableau évolutif N° 4) durant une première période d'avril 60 à juin 1961, le malade ne reçoit que des traitements symptomatiques : transfusions à un rythme relativement modéré (8 en tout) et Cortancyl à la dose de 40 mg/j/; puis à doses moindres jusqu'à 15 mg. L'hémoglob. se maintient entre 10 et 12 gr. Cliniquement : répétition des hémorragies : ulcérations génitales, récidivantes et considérées comme un herpès ; surtout apparition de douleurs dorsales en barre à partir d'avril 1960, mais des clichés du rachis ne seront faits qu'en Mai 1961, montrant l'existence de plusieurs vertèbres cunéïformes. A noter que le malade a ressenti ces premières douleurs avant l'institution d'une corticothérapie. Au point de vue protéïque, en Mai 1961, ascension du taux des gammaglob. à 101 gr. Une nouvelle biopsie médullaire faite en Mai 1961 montre une augmentation de l'infiltration qui est maintenant diffuse et une augmentation de l'hypoplasie myéloïde. Réticuline positive ; foie, rate, adénopathies restant par ailleurs stationnaires. A noter enfin une thrombopénie à 100. 000, un temps de Quick à 55 % et une fibrine à 1, 7 gr.

Durant une deuxième période, de juin 61 à octobre 63, traitement par le Melphalan ; une cure en juillet 61 ; une cure en octobre 61 (120 mg en tout), cependant qu'on continue la corticothérapie et qu'on fait les transfusions à la demande. Sur le plan protidique : la 1ère U. C. faite en oct. 1961 : 4S : 35 % - 7S 10 % ; 15S 47% ; 21, 5S 7% ; 26S : 1% (soit 66 g de constituants lourds) : peut-être une très légère influence du Melphalan.

Sur le plan hématologique : R. A. S. ; l'hémoglob. est maintenue grâce aux transfusions ; Numération et formule blanche stationnaires. Par contre, plusieurs péripéties sur le plan clinique.

1. - Les douleurs osseuses sont extrêmement intenses nécessitant la prise de palfium, elles sont traitées par distilbène et stérandryl. Les tassements vertébraux intéressent en mars 61 4 vertèbres, en octobre 1961 : 6 vertèbres, en ...

Février 1962, 7 vertèbres. A noter que la calcémie est entre 96 mg et 89 mg, et que la calciurie est entre 411 mg/24 H. et 370 mg/24 H. Phosphatases alcalines Nles, radiothérapie entre Mars et Mai 62 diminuant notablement les douleurs.

2. - Survenue à la suite des vacances d'été de 1961 de lésions cutanées des 2 mains dont certaines sont nettement de nature bulleuses, devant lesquelles le docteur Touraine évoque la possibilité d'une porphyrie. Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée, et surtout par les dosages urinaires faits par le docteur Gajdos, qui montrent une excrétion urinaire Nle de porphobilinogène à 1, 5 mg/24 H mais par contre une excrétion augmentée de l'uroporphyrine à 0,837 mg/24 H, enfin des coproporphyrines à 1,23 mg/ 24H. Cette porphyrie qui revêt l'aspect clinique de la Porphyria cutanea tarda reste totalement inexpliquée, aucun antécédent de ce type n'existait ni dans l'histoire du malade ni dans sa famille. Les troubles psychiques avant tout à type d'anxiété sans syndrome dépressif associé existent depuis le jeune âge et ne semblent pas pouvoir être mis sur le compte de la porphyrie. Enfin il faut noter la notion d'un éthylisme avoué.

3. - Apparition d'un ictère en 1962, dont il est difficile de préciser la date d'installation exacte. Au moment de son installation, le malade était traité par le nilevar à la dose de 3 comprimés/j depuis deux mois. la bilirubine conjuguée est à 54 mg (bilirubine totale à 62 mg), le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total est à I/1,40 ; les transaminases sont presque Nles, SGOT : 38 u F ; SGPT 37 uF ; Pas de dosage des phosphatases alcalines ni du complexe prothrombique à cette époque. L'ictère disparait après l'arrêt du nilevar. 5 mois plus tard, il persiste une bilirubine conjuguée à 14 mg.

- D'octobre 63 à Novembre 64, période durant laquelle le malade est traité par le chloraminophène, à doses variables entre 6 mg et 1 mg avec de très courtes interruptions associé . au cortancyl entre 20 et 40 mg et aux transfusions. Sur le plan clinique, on note une survenue d'oedèmes des membres inférieurs, une augmentation de volume de l'abdomen qui n'a malheureusement pas été ponctionné (ascite ?), l'existence d'une diarrhée, d'une sinusite maxillaire dt, d'une très grande asthénie psychique et somatique : le malade donne l'impression d'une sorte de détachement. Par contre, moins d'hémorragies. Apparition en Mai 1964, d'une lésion de l'oreille qui cliniquement évoque un épithélioma spinocellulaire, mais qui n'a pu être biopsié. Sur le plan protidique, aucune influence du traitement ; hypo albuminémie : UC : 4 S 39 % - 7 S 8 % - 18 S 37 % - 25 S 15 % 30 S 4 % (soit 66 g de constituants lourds).

Paraprotéïnurie inchangée.

Sur le plan hématologique : R.A.S. en dehors d'une leucopénie dûe au traitement et une thrombopénie modérée, moëlle d'Aout 64, toujours envahie par 50 % de lymphocytes.

Décès brutal à son domicile en octobre 1964 : le médecin traitant parle d'un accident cérébral vasculaire ?

RESUME : Macroglobulinémie, survenant chez un homme jeune, asthmatique depuis l'enfance, et dont la mère elle aussi asthmatique, a une macroglobulinémie asymptomatique. Début par un purpura à l'âge de 33 ans, et découverte de la macroglobulinémie à l'âge de 38 ans, à l'occasion d'hémorragies muqueuses récidivantes. Ces hémorragies ne semblent expliquées ni par une anomalie du temps de saignement, ni par une thrombopénie ni par une fibrinogénopénie, mais il existait par contre des anomalies très importantes du complexe prothrombique, plus importantes que dans les autres observations, et qui,rapprochées d'une anomalie de la BSP ont pu faire soulever l'hypothèse d'une cirrhose éthylique associée sans qu'il soit possible de trancher en l'absence d'une ponction-biopsie. Macroglob. très importante atteignant jusqu'à 66 gr et entrainant les anomalies typiques du FO. Pas d'anomalie majeure des autres immunoglob., para-protéïnurie. Infiltration diffuse assez polymorphe, très probablement responsable de l'atteinte rachidienne très importante. Echec des différentes chimiothérapies essayées. Mais leurs dose a-t-elle été suffisante ? Survenue en cours d'évolution d'une porphyrie cutanée tardive, d'un ictère très probablement dû au nilevar, et d'un épithélioma cutané très vraisemblablement spino-cellulaire.

OBSERVATION N° 33 -

F. P. Sexe M. - ancien maçon ; né en 1885.

1958 : opéré d'une hernie étranglée à l'hôpital de St Germain en Laye, on note alors sa pâleur et l'existence d'asthénie, de dyspnée d'effort et d'un amaigrissement récent de 2 à 3 kgs ; le malade est anémique à 3 millions ; présente une leucocytose Nle avec formule inversée et une lymphocytose importante dans la moëlle. Il entre alors à l'Hôpital Saint Louis.

Antécédents personnels : Fractures multiples en 1947 à la suite d'un accident.

BILAN CLINIQUE : Etat général très mauvais, 59,5 kilos, température à 37°, pâleur. Petites adénopathies cervico axillaires, foie débord de 2 travers de doigt, rate débord d'un travers de doigt ; Radios du squelette Nles en dehors d'une arthrose lombaire et coxarthrose bilatérale avec séquelles de fracture, estomac et colon normaux.

BILAN PROTEIQUE : VS : 150 ; 71 gr de protides tx : 40 gr d'albumine, 12 gr d'alpha 2 glob ; 10 gr de gammaglob (18 gr quelques jours plus tard). BW : négatif ; Paul et Bunnel négatif ; protéinurie : traces. Fibrine : 4,90 gr ; l'I EL montre un précipité dont la dépolymérisation montre qu'il s'agit d'IgM ; diminution importante des IgA ; augmentation modérée des IgG. UC : 3,6S 84 % - 5,8 S 10 % - 15,7 S 6 % (3,6 g de constituants lourds) (8/59).

BILAN HEMATOLOGIQUE : 7 à 11 gr d'hémoglob. ; 7 à 11 000 GB ; lymphocytes entre 30 et 50 % ; monocytes : 1 à 8 % ; 150 000 plaquettes ; moëlle envahie par 75 à 90 % de petits lymphocytes ; une seule fois ont été vus 14 % d'éosino. BM : moëlle très dense, infiltration diffuse par des lymphocytes très importante, pas de plasmocytes, réticuline + adénogramme : 100 % de lymphocytes. Biopsie ganglionnaire : ganglion de la taille d'un haricot ; architecture estompée ; infiltration importante de la capsule par les lymphocytes pas de centre clair, dépots hyalins. Urée : 0,26 g_ ; cholestérol total : 1,20 g ; hémostase Nle.

EVOLUTION : Le malade reçoit de très nombreuses transfusions ; du cortancyl à 30 mg/j. d'avril 58 à novembre 58 et il est mis en février 59 à une chimiothérapie par le DG 428 ; 3 comprimés/j, puis 5 comprimés/j., échec. Traitement interrompu en juin. Reprise de la corticothérapie en aout, qui corrige l'anémie. Au point de vue clinique, oedème en octobre 59, blanc, mou, prenant le godet, et circulation collatérale cave s A la suite d'une nouvelle biopsie ganglionnaire, lymphorrhée très importante par la plaie de biopsie. Enfin, apparition le 27/12 d'un ictère généralisé, fébrile, non prurigineux. Aucune modification importante dans les protéïnes sinon une baisse de l'albumine qui est à 22 gr le 13.10/59. Les gammaglob. sont à 20.

Au point de vue hématologique : petite réticulocytose à 6 % en octobre, avec une érythroblastose à 30 % dans la moëlle, ce fait doit être rapproché d'une étude de l'incorporation du fer 59 faite à la même période qui montre une hyperplasie médullaire sans trouble de maturation ; les calculs indirects indiqueraient une hyper hémolyse nette se faisant surtout dans la rate. Ce résultat est en contradiction apparente avec la durée de vie des hématies marquée au chrome faite en Juin 59, et qui était Nle. Il s'agit vraisemblablement d'un phénomène nouveau. La nouvelle Biopsie ganglionnaire montre des résultats identiques au précédent, sinon que l'infiltration lymphocytaire est moindre et que les dépots hyalins sont plus importants. L'ictère est caractérisé : par une élévation de la bilirubine conjuguée de 4 mg le 21 octobre, à 28 mg le 14/11 et 260 mg le 30/12. La rétention de la BSP est de 61 % à 15' ; 27 % à 45'. Hypoconvertinémie et hypoprothrombinémie très importante.Une PBH montre une infiltration lymphocytaire périportale, + une rétention pigmentaire importante dans les capillaires sinusoïdes réalisant presque de véritables thrombi bilaires. Pas de fibrose. Le malade sort le 27/12, ictérique, conservant un écoulement lymphorrhéïque infecté par la plaie de biopsie. Il a été depuis perdu de vue.

RESUME : Chez un homme de 72 ans, découverte fortuite à la suite d'une intervention, d'une macroglob. très peu importante quantitativement, (6 %), associée à une baisse des

IgA. L'infiltration lymphocytaire médullaire est monomorphe. A noter dans les ganglions l'existence de dépôts hyalins de nature inconnue. L'existence en outre d'une infiltration hépatique et d'une inversion de la formule blanche. L'évolution est marquée par l'apparition d'hémolyse, puis par l'apparition d'un ictère d'allure rétentionnelle (hépatite cholostatique ?) A noter des oedèmes des membres inf. et une lymphorrhée très importante suggérant peut être un blocage ?

OBSERVATION N° 34 -

R. R. Sexe M. - né en 1890.

Découverte fortuite au début de l'année 1964 d'une adénopathie sous maxillaire. Il est alors adressé à la consultation d'hématologie de l'Hôpital Saint Louis. Son bilan sera complété un an plus tard en sept. 1965 lors d'une hospitalisation.

Antécédents personnels : Parkinson depuis l'âge de 68 ans ; prostatectomie à 62 ans.

Enquête familiale négative.

EXAMEN CLINIQUE : 80 kgs pour 1,63 m ; bon E.G. température Nle ; poly adénopathies cervico axillaires d'un volume d'une olive à une noix. Hépatomégalie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt ; splénomégalie débord d'un travers de doigt. Parkinson prédominant à droite.

Radios digestives faites ultérieurement ne montrent aucune anomalie. Le squelette est Nle en dehors d'une grosse arthrose vertébrale. L'urographie I.V. montre une mauvaise opacification. Pas de lymphographie à cause du Parkinson.

BILAN PROTEIQUE : VS : 119 ; protides tx : 90 gr ; 41,5 gr d'alb. ; 39,5 gr de gammaglob. Thymol 5 : Kunkel Zn = 0. I.EL : précipité qui après dépolymérisation par la cystéïne permet l'identification d'une IgM. Les IgG sont modérément augmentés, on ne peut rien dire sur les IgA. UC : 4,7S 65 % ; 6,9S 9 % ; 19S 24 % ; 26S 2 %. (soit 22,9 gr de constituants lourds) IgM Type K ; fibrine 3 gr/l ; dans les urines : protéïnurie à 0,16 gr. Paraprotéïnurie type Kappa ; BW : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 12,5 gr d'hémoglob. valeur glob. 1 : 70 gamma de FS, saturation 28 %. 5 400 GB, dont 20 % de petits lymphocytes, 14 % de grands lymphocytes ; 4 lymphocytes bleutés, 6 mono. La moëlle est assez riche, envahie à 95 % par une lymphocytose monomorphe faite de petits lymphocytes. Plasmocytes 1 à 5 % ; quelques mastocytes. BM : densité médullaire modérément augmentée avec une infiltration lymphocytaire en ilôts, pas de plasmocytes. Adénogramme : ganglion très riche, infiltré de petits lymphocytes, rares plasmocytes, présence de mastocytes. Biopsie d'un ganglion de la taille d'une cerise montre une homogénisation avec disparition des centres clairs et infiltration lymphocytaire de la capsule assez importante. Présence de dépots hyalins. PBH : infiltration lymphocytaire péri-portale. Cuti réaction : négative. Urée 0,35 ; uricémie 60 mg. Cholestérol total : 1 gr ; rétention de BSP de 11 mg à la 15ème minute de 5 mg à la 45ème minute. Hémostase : R.A.S. sauf une discrète hypoconvertinémie à 41 %. Calcémie 93 mg ; calciurie : 160 mg par 24 h. Phosphatases acides et alcalines Nles. FO : Nl. Recherche d'amylose (rouge congo ; biopsie rectale, biopsie hépatique) négative.

EVOLUTION : En septembre 1965, soit 15 mois après la première Electrophorèse les protides tx sont à 92 gr, l'albumine à 30 gr., les gammaglob. à 48,5 gr. Les IgG sont modérément diminués, à l'I.EL. A noter au point de vue clinique, qu'il est apparu un oedème des membres inf. et une augmentation de volume d'une adénopathie. Le malade est alors mis au chloraminophène à 10 mg/j puis rapidement à 4 mg/j et suit le traitement de façon continue.

RESUME : Découverte chez un homme de 74 ans d'une macroglobulinémie importante, presque asymptomatique, avec une infiltration diffuse, lymphocytaire monomorphe. Très peu de perturbation des autres immunoglob., pas de protéïnurie. La cuti réaction est négative. A noter l'existence d'amas hyalins d'origine indéterminée dans les ganglions.

OBSERVATION N° 35 -

L.R. Sexe F. Née en 1916. Décédée en mai 1966.

Apparition brutale en avril 1964 d'oedème important des membres inf. s'accompagnant d'une oligurie. Cet épisode est transitoire, régresse sous diurétique et se reproduit en juin 64 et septembre 1965. A ce moment, prise de poids de 7 kilos. Au début de 1965, apparaissent des rachialgies dorso-lombaires, qui se précisent en octobre, descendant dans les deux hanches, et s'accompagnent de douleurs des membres sup. Ces douleurs sont suffisamment intenses pour empêcher le sommeil. Le malade entre à l'Hôpital Saint Louis en janvier 1966.

Antécédents : Rougeole à l'âge de 8 ans, diphtérie à l'âge de 10 ans. A 18 ans fausse couche provoquée, à 26 ans, des épisodes fébriles et douloureux traités par salicylate. 1956 : zona inter costal G. 1960 : hystérectomie totale pour fibrome qui entrainait des métrorragies. Avril 1961 : colique néphrétique G.

Enquête familiale : négative.

EXAMEN CLINIQUE : Bon E.G., température entre 37 et 38°, pâleur, pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie ; pas de splénomégalie. Tension artérielle : 12/8. Douleurs diffuses intéressant la colonne lombaire, les 4ème et 5ème côte droite et gauche, les deux bras et douleur sciatique droite. Vomissements, douleurs épigastriques.

Radios : les radios osseuses successives montrent : Mars 1965, colonne lombaire et bassin : Nl. Novembre 1965, début d'atteinte d'une vertèbre dorsale. Décembre 1965, tassement de D11, Février 1966, grande ostéoporose du rachis dorsal et tassement de plusieurs vertèbres. Image lytique extrèmement diffuse et mal limitée sur le bassin. Lyse costale. Le crâne est par contre normal. Le bilan radiologique digestif est Nl sauf le transit du grêle qui montre un très important retard à l'évacuation gastrique, une hypertonie de l'iléon. Le coecum est atteint que près de 9 heures après l'ingestion. La lymphographie est un échec à gauche, est Nle à droite, en dehors de suffusions périganglionnaires au niveau de la chaine iliaque externe évoquant une inflammation loco régionale.

Protides Tx : 112 gr ; albumine : 26 gr ; gammaglobul. 75 gr. Pic étroit en béta2. Thymol 0 ; Kunkel zn : 126. I. EL : IgM augmentée, diminution importante des IgA et des IgG. UC : 4,8S : 48 % ; 6,3S : 3 % ; 18S 43 % ; 26S 6 % (soit 54,9 gr de constituants lourds, IgM Type K. Protéïnurie entre 0,50 et 1,50 gr/l, partiellement thermosoluble, paraprotéïnurie type Kappa. FR = 0. BW : négatif, séro diagnostic de Widal négatif ; séro neutralisation des virus poliomyélitique, type 1 : positif au 1/10 ; type 2 positif au 1/20 ; type 3, positif au 1/10. Anti streptolysine : 20 u ; antistaphylolysine : 0. 8,5 gr. d'hémoglob. ; 0,3 % de réticulocytes, 12 000 GB avec 48 lympho ; 4 mono ; FS : 100 gamma (saturation 38 %) thromboagglutinines ; une myélémie à 2 % ; 200.000 plaquettes. Plusieurs ponctions sternales montrent entre 35 et 87 % de plasmocytes souvent de très petite taille, parfois nucléolés, dont la distinction des lymphocytes est parfois malaisée. Infiltration monomorphe. Entre 3 et 30 % de lymphocytes. La BM montre une moëlle de densité très importante, avec une infiltration diffuse à renforcement en ilôts, par des lymphocytes mais surtout par des plasmocytes, et par des éléments blastiques difficiles à différencier, enfin par des cellules réticulaires. Aplasie myéloïde.

Cuti réaction positive. Au fond d'oeil, quelques hémorragies. Hémostase :

thrombopénie entre 80 et 110 000, allongement du temps de saignement, une fibrine à 1,75 gr ; abaissement très important du facteur VIII, entre 19 et 12 %. Urée : 0,45 gr avec épreuves fonctionnelles limite. Cholestérol estérifié sur cholestérol total : 1,05 gr /1,25gr. Calcémie : 98 mg ; phosphorémie : 30 mg ; Calciurie : 430 mg/24 h. Uricémie : entre 88 et 105 mg. Calcul pyélique G ; visible à l'urographie.

EVOLUTION : Février, la malade reçoit 8 transfusions, cortancyl : 30 mg. Réhospitalisée en 1966 pour une épreuve d'incorporation du fer 59 qui confirme l'existence d'une grande hypoplasie médullaire, voisine de l'aplasie totale, l'absence d'hémolyse et l'existence d'une hyper volémie globale.
La malade souffre de plus en plus, présente une pneumonie de la base gauche, un hématon de la fesse dt survenu après une injection intra musculaire. Une nouvelle EL montre 125 gr de protéïne, avec 15,5 gr d'alb. 10,5 gr de gammaglob. en Mars. Dans le sang la myélémie est à 5 %, il y a 5 plasmocytes circulants. Elle est mise au chloraminophène à la dose de 10 mg/j, associé au cortancyl à la dose de 40 mg. L'anémie est équilibrée par de nombreuses transfusions (10 en 15 jours). Une biopsie rectale a permis de vérifier l'absence d'amylose. Décédée chez elle en mai 1966.

RESUME : Macroglobul. importante chez une femme de 50 ans, présentant une symptomatologie clinique (douleurs osseuses), radiologique (ostéopathie décalcifiante diffuse) cytologique (petits plasmocytes) et histologique, de myélome. Grande insuffisance médullaire prouvée par l'histologie et par les isotopes, diminution importante des autres immunoglobul. Allure très évolutive. Hyper uricémie avec lithiase rénale. 3 épisodes régressifs d'oedème avec oligurie n'ont pas reçu d'explications. Décès. Pas d'autopsie.

OBSERVATION N° 36 -

G.R. Sexe F. Née en 1907.

En 1957, asthénie, anémie, phlébite de la jambe gauche. La malade est alors hospitalisée à l'Hôpital Hérold. Asthénie, pâleur, phlébite de la jambe gauche, puis de la jambe droite, hernie diaphragmatique ? Anémie entre 1 et 3 millions ; EL : montre un pic en gamma, qui n'a pas été identifié à cette époque. Dès lors elle ne reçoit comme traitement que des transfusions : 45 en tout jusqu'en 1965, et continue à mener une vie active. En Mars 65, apparition de quelques pétéchies et d'épistaxis, en juin 1965, épistaxis abondantes, gengivorragie, purpura, ecchymose, et elle est adressée à l'Hôpital Saint Louis le 27/9/65.

Antécédents personnels : hépatite virale à 19 ans ; appendicectomie à 18 ans ; furonculose en 1940 ; anthrax en 1961. Psychopathe.

Antécédents familiaux : Père décédé à 50 ans d'une occlusion intestinale aiguë, sa mère à 40 ans, d'un K. de l'utérus.

EXAMEN CLINIQUE : 59 kg pour 1,56 m ; température entre 37 et 37°8 ; érythrose faciale, pas d'adénopathie, pas d'hépatosplénomégalie ; l'examen neurologique est négatif.

Radios : lavement baryté Nl ; crâne, colonne dorsale Nles. Lymphographie : le premier jour, présence de réseaux anormaux, très fins, très chevelus, augmentés en nombre avec présence de nombreux trajets atypiques. Le 2ème jour les adénopathies sont très faiblement opacifiées surtout au niveau lombaire alors que la progression s'est faite normalement puisque le canal thoracique est Nl. Ces adénopathies sont augmentées de volume sur la chaine iliaque, avec un aspect trabéculé ; persistance d'une stase lymphatique sur la chaine iliaque. Aspect pathologique de leucémie ou de sarcome avec sclérose. (photo N° 8)

BILAN PROTEIQUE : VS : 92 ; protides tx : 89,5 gr ; alb. 26 gr ; pic de gammaglob. 47 gr. Thymol 21 ; Kunkel zn 10. Fibrine 3,35 gr. I.EL : précipité, dépolymérisé par la cystéïne montrant l'aspect typique de l'IgM, IgA très diminuées, IgG diminuées modérément. L'UC : 4S 58 % - 7S 3,8 % - 17,5S 35,2 % - 24,5S 3,5 % (soit 34 g de constituants lourds) IgM Type L.

Protéïnurie : 0,04 gr/l ; absence de paraprotéïnurie. FR = 0.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 13 g hémoglobine ; valeur globulaire 1 ; FS : 200 gamma (saturation 71 %) 3 600 GB, 37 lymphocytes, 9 monocytes ; 6 éosino ; 210 000 plaquettes. Dans la moëlle riche, 1 fois 10 lymphocytes, 1 fois 17 lymphocytes ; 6 plasmocytes. BM : Densité légèrement diminuée, infiltration en ilôts lymphocytaires, hypoplasie myéloïde discrète. Pas de PBH en raison de la tendance hémorragique.

Urée sanguine : 0,25 gr ; cholestérol total : 1,45 g ; SGPT : 100 u, rétention de BSP de 12 mg à la 15ème minute, de 9 mg à la 45ème minute. L'examen de l'hémostase montre un allongement isolé du temps de saignement à 12 minutes par la méthode d'IVY, la consommation des plaquettes à la brèche vasculaire par la méthode de Borchgrevinkest de 20 %, le facteur à anti hémophilitique A est augmenté à 140 %. FO : veines un peu dilatées ; calcémie : 98 mg ; calciurie 270 mg/24 H. Lipides totaux : 9,8 gr. Recherche d'amylose négative (par le seul rouge congo). Cuti-réaction + .

On met en évidence un iso anticorps anti E et une épreuve isotopique par l'incorporation du fer 59, montre une légère hyperproduction médullaire compensant incomplètement une petite hyper hémolyse.

EVOLUTION : La malade est mise au cortancyl à la dose de 30 mg/j en Juin 1965, puis au chloraminophène à partir d'octobre 65.

RESUME : Macroglob. pauci symptomatique évoluant au moins depuis l'âge de 50 ans. Pendant 8 ans, elle ne présente qu'une anémie discrète équilibrée par quelques transfusions, et peut mener une vie normale. Le seul fait nouveau est la survenue à l'âge de 58 ans, d'hémorragies muqueuses assez fréquentes. La moëlle est Nle au point de vue cytologique en dehors de quelques plasmocytes et une infiltration médullaire n'est retrouvée que par la biopsie. Il n'existe aucune adénopathie superficielle, le foie et la rate sont normaux et seule la lymphographie va montrer un aspect franchement pathologique d'hémopathie scléreuse. Hémolyse très discrète sans autoanticorps.

OBSERVATION N° 37 -

A.S. Sexe M. Espagnol ; né en 1911.

En décembre 1963, est pratiqué à son usine une VS, examen qui est fait systématiquement chez tous les ouvriers à l'âge de 50 ans. C'est à cause de sa grande accélération qu'il est adressé dans le service du docteur Macrez à l'hôpital Saint-Louis le 15-1-1964. Se plaint de lourdeur dans les jambes le soir, de douleurs anales, très bon E.G. ; 71 kg, température entre 36°8 et 38°. Pas d'adénopathie ; foie débordant de 2 à 3 travers de doigt ; pas de splénomégalie ; tension artérielle : 13/8. Douleurs lombaires.

Le bilan radiologique digestif est normal, en dehors d'un diverticule de D3 et d'une image de récessus du bulbe, sans signe direct d'ulcus, enfin un diverticule sigmoïdien. Le bilan radiologique du squelette montre au niveau de D11, une condensation homogène, et au niveau de l'ischion gauche un aspect pagetoïde. Sur le tibia, petite image lacunaire qui évoque une tumeur bénigne. La lymphographie n'est réussie qu'à droite et montre un aspect Nl.

BILAN PROTIDIQUE : protides tx : 90 gr ; albumine 36 gr ; gamma globul. : 42,5 gr ; Thymol : 1 ; Kunkel zn : 53. L'I. EL montre un précipité important identifié comme une IgM après dépolymérisation. Baisse importante des IgA ; les IgG sont Nles ou légèrement augmentées. UC : 4,7S 58 % ; 6,6S 15 % ; 18S 24 % ; 25S 3 % (soit 23,60 gr de constituants lourds) IgM Type K ; protéïnurie à 0,85 gr/l ; Para protéïnurie type Kappa.. Présence d'un facteur anti gamma globul. de lapin, BW : négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 13,5 gr d'hémoglob., 9 600 GB avec une formule Nle ; 320 000 plaquettes ; dans la moëlle 40 % de lympho., 2 % de plasmocytes. Pas de biopsie médullaire ni de PBH. Rein fonctionnellement Nl ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,85/1,30. Coagulation Nle. FO : Nl. Le malade rentre ensuite en Espagne, est perdu de vue pendant 2 ans. Dans l'intervalle il est en bon EG, on lui enlève des polypes des cordes vocales, qui sont bénins à l'histologie. En décembre 65, un bilan plus complet est pratiqué.

Antécédents : 1948 : douleurs épigastriques, dues semble-t-il à un ulcère ; 1962, épisode de dysurie.

Enquête familiale clinique : négative - I. El d'un frère (52 ans) et d'une fille (27 ans) normales ; diminution de l'IgA chez un fils (25 ans) ; la mère, de 70 ans, a une augmentation des IgG et des IgM, et présente des facteurs anti-gamma-globulines de lapin et d'homme.

BILAN CLINIQUE : négatif

V.S. : 126 ; protides tx : 85 gr avec 34,5 gr d'albumine ; 37,5 gr de gamma-glob. I. EL inchangée. Au point de vue hématologique : 13,5 gr d'hémoglob., 10 800 GB avec 40 polyneutro ; 45 lymphocytes ; 15 mono. 340 000 plaquettes. Dans la moëlle, 86 % de lympho. Quelques mastocytes. Le malade est alors mis au chloraminophène à la dose de 8 mg/j.

RESUME : Forme totalement asymptomatique de macroglobulinémie, découverte fortuitement à l'âge de 52 ans, et parfaitement stable depuis lors, évoluant depuis plus de deux ans, images osseuses pagétoïdes. Le seul fait nouveau est l'inversion de la formule sanguine et peut-être infiltration lymphocytaire de la moëlle, reconnue par ponction. Macroglobulinémie importante, avec augmentation des IgG globulines. Présence d'un facteur anti gamma globulines chez le malade et chez la mère, ainsi que des modifications quantitatives des immuno-globulines chez cette dernière, et chez un fils du proposito.

OBSERVATION N° 38 -

D.S. Sexe M. Boucher ; né en 1929.

Septembre 1963, à la suite d'une angine rouge qualifiée de Herpétique, apparition d'une asthénie.

Décembre 1963 : asthénie très marquée, polyadénopathies, anémie à 11 gr d'hémoglobine et inversion de la formule blanche. Juillet 64, apparition de troubles oculaires, amaurose partielle des deux yeux, signes hémorragiques : gingivorragies , saignements hémorroïdaires.

1ère consultation dans le Service d'hématologie de Saint Louis en septembre 1964. Purpura des membres inf., adénopathies cervico axillaires modérées ; hépatosplénomégalie discrète. Il est revu en décembre 1964, avec des vertiges vrais, d'origine labyrinthique et une surdité gauche. Il a maigri de 7 kilos pendant 6 mois. 1ère hospitalisation du 21-1-65 au 5-2-65 :

Antécédents : rhinopharyngites fréquentes jusqu'à l'âge de 19 ans, service militaire en Algérie de 58 à 60, où il contracte une dysenterie amibienne. Orchite ourlienne.

Enquête familiale négative.

EXAMEN CLINIQUE : Poids : 55 kgs, température 37° ; hépatomégalie débordant de 2 travers de doigt ; splénomégalie palpable. Circulation collatérale thoraco abdominale. Un examen oto-rhino-laryngologique complet permet d'affirmer l'atteinte vestibulaire périphérique gauche, et sur l'importance des signes cochléaires (surdité nette de perception gauche avec perte de 60 décibels) et l'aréflexie vestibulaire ; on pense plus à une origine vasculaire qu'à un syndrome de Ménières pur. Le FO montre un scotome central de l'oeil droit, et un hémi scotome central supérieur de l'oeil gauche ; un courant granuleux très important à la lampe à fente, de nombreuses hémorragies surtout ponctiformes au pôle postérieur, en flammèche et en nappe le long des veines, un oedème maculaire. Pas d'examen radiologique. Mais des radios osseuses faites plus tard en Mars 66, du bassin, du rachis, du crâne et des humérus seront normales en dehors d'une discrète ostéoporose.

EXAMEN PROTEIQUE : VS : 130 ; protides tx : 138 gr ; 14 gr d'alb. ; 117,5 gr de gamma glob. Pic, présence d'une pyroglobuline ; I. EL : petit précipité, ligne de précipitation des IgM avec une inflexion à son milieu (en M) baisse importante des IgA et IgG ; UC : 4,6S 46 % ; 7,5S 8 % ; 18S 26 % ; 25S 16 % ; 30S 4 % (soit 63,5 gr de constituants lourds) IgM Type L. Protéïnurie à 0,60 gr par 24 H., Paraprotéïnurie type Lambda.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 6 000 GB ; 16 petits lymphocytes, 16 grands lymphocytes ; 32 lymphocytes bleu. 95 000 plaquettes. Moëlle modérément riche, envahie par 20 à 30 % d'éléments lymphocytaires polymorphes et 25 à 50 % d'éléments plasmocytaires surtout en gros amas. Pas de mastocytes. Pas de BM. Adénogramme : 70 % de lymphocytes, (petits lymphocytes et lymphocytes bleu : 6 % de plasmocytes, rares mastocytes). La Cuti réaction : anciennement positive (1963) l'est encore actuellement. Urée sanguine : 0,40 gr ; uricémie 50 mg ; cholestérol total : 0,55 gr. ;BSP : Nle. Hémostase en dehors de la thrombopénie, temps de Quick à 47 % avec facteur VII + X, abaissé à 23 %. Calcémie : 102 mg ; phosphorémie 40 mg. Caryotypes : dans la moëlle sur 14 mitoses observées, pas d'anomalie.

EVOLUTION (V. courbe évolutive n°1) Le malade est mis au cortancyl : 30 mg/j. et au chloraminophène 6 mg/j et on fait 2 tentatives de plasmaphérèses. La 1ère retire 4 litres de plasma en 14 jours. La 2ème : 6 litres 500 de plasma en 11 jours. Baisse très transitoire du pic globulinémique de plus de 30 gr, mais retour au chiffre antérieur en 1 mois, malgré un essai de plasmaphérèse d'entretien. Le chloraminophène est continué pendant 14 mois, sans influencer de façon évidente la macroglobuline. Une I. EL en octobre 65, montre un effondrement des IgG et des IgA. Le malade est relativement stable au point de vue clinique. Encore qu'il ait présenté une rechute oculaire en octobre 1965, avec une baisse de vision à nouveau à 1/10 à droite. Devant l'échec du chloraminophène, il est mis au melphalan à la dose de 2 mg/j.

RESUME : Observation très particulière par plusieurs points : - le jeune âge du malade, - l'importante de la macroglobuline (63,5 gr) entrainant un grand syndrome d'hyper viscosité avec complications sensorielles. L'importance de l'infiltration plasmocytaire qui l'emporte sur l'infiltration lymphocytaire, sans signe osseux. L'échec du chloraminophène qui n'a pas influencé le cours de la maladie en 14 mois de traitement. Macroglobuline type L. Paraprotéinurie. Présence d'une pyroglob. La place nosologique de cette observation est très difficile à situer pour l'instant. L'évolution histologique, cytologique et osseuse n'est pas, pour l'instant celle des autres plasmocytomes diffus que nous avons observés.

OBSERVATION N° 39 -

M.S. Sexe F. Née en 1885. Décédée le 4-12-1964.

Juin 1960, apparition de quelques éléments prurigineux sur les talons, disparaissant en quelques jours, et vraisemblablement d'un purpura. A cette époque : V.S. 40. En 1962, syndrome de Raynaud qui augmente progressivement d'intensité. Janvier 1964, apparition de papules érythémateuses et purpuriques évoluant vers des papules prurigineuses et disparaissant en quelques jours, puis réapparaissant pour gagner les deux jambes et les deux cuisses avec des poussées chaque semaine. En avril 1964, poussées plus importantes, formation de grosses bulles claires sur les jambes, qui laissent derrière elles, après avoir crevé, des nodules ulcérés qui se nécrosent. Le diagnostic clinique et biopsique est celui de trisymptome de Gougerot et la malade est hospitalisée dans le service du docteur Hewitt en juillet 1964. Il s'agit d'une malade amaigrie, (10 kg en deux ans) qui présente un syndrome de Raynaud typique atteignant les 3 doigts de chacune des deux mains, et les pieds et un trisymptome de Gougerot, associant purpura, nouures dermo épidermiques contusiformes, papules et ulcération nécrotiques. On trouve une hépatomégalie très importante et une splénomégalie importante. Adénopathies inguinale et axillaire. Diminution du murmure vésiculaire à la base gauche. Le 16.8.64 la malade entre à l'Hôpital Saint Louis.

Antécédents personnels : 1922 : est diagnostiquée une gomme syphilitique devant une tuméfaction frontale et une tuméfaction de l'épaule gauche. Le BW aurait été positif. Elle est mise au novar puis à des produits mercuriels, puis on pratique une ablation de la table externe. Douleurs de colique hépatique sans fièvre ni ictère depuis 1912 ; lithiase radiologique diagnostiquée en 1942. En 1955, radiumthérapie pour un "noevus" du dos, apparu à l'âge de 45 ans étendu et ulcéré. Pneumonie gauche en 1951, bronchite en 1960. Urticaire généralisé après injection de pénicilline-streptomycine. 1963 : zona frontal gauche nécrotique. 1964, cystite.

Enquête familiale : très succinte, négative.

Rien de plus que ce qui a été noté précédemment au point de vue clinique, sinon une température oscillant autour de 38°.

Radiographies : squelette : R.A.S. sauf une arthrose, un épaississement de la voûte du crâne, Les radios du poumon et les tomographies montrent une trachée attirée à droite avec une opacité située au-dessus de la bronche lobaire inférieure droite, bien limitée, non homogène. La lymphographie n'est réussie que du côté droit, elle montre des réseaux normaux et des adénopathies augmentées en nombre et en volume, ponctuées avec quelques ganglions lombaires présentant quelques lacunes, réalisant presque un aspect muriforme. L'atteinte est homogène, elle évoque un sarcome.

BILAN PROTIDIQUE : V.S. : 95 ; protides tx : 57,5gr. ; 10,5 d'alpha - 2 glob. 9gr. de gamma-glob. Existence d'1 pic et d'une cryoglobul. Thymol 4 ; Kinkel zn : 6. L'I.El. montre un précipité, ligne des IgM avec une inflexion au niveau du godet, IgA; Nl ; IgG diminués de façon importante. UC : 4S, 90% - 7S, 5,6% - 19S, 4,2% (2,4 ‰/l).

Protéïnurie entre 0,25gr. et 2,32gr; Pic protéique important avec paraprotéïnurie type lambda. Pas de FR ; pas d'anticorps antinucléaires. BW : négatif ; Nelson : —

BILAN HEMATOLOGIQUE : 3 millions de GR ; valeur globulaire à 0,84 ; 8000GB avec formule Nle. 390.000 plaquettes. Moëlle modérément riche : 60% d'éléments lymphoïdes à cellules polymorphes avec prédominance de gds lymphocytes à cytoplasme bleuté (aspect assez lymphoplasmocytaire). — de 1% de plasmocytes ; rares mastocytes. BM; densité augmentée, infiltration diffuse à renforcement nodulaire lymphoïde importante, plasmocytaire très modérée. Hypoplasie myéloïde. Adénogramme : lymphocytose polymorphe avec qq. cellules réticulaires ou histiocytaires jeunes. Pas de plasmocytes, pas mastocytes. Ganglion de la taille d'un haricot, à la biopsie, homogénéisation avec disparition des centres clairs ; infiltration de la capsule par des lymphocytes. Splénogramme: lymphocytose polymorphe avec qq plasmocytes et qq. mastocytes.

Hémostase Nle ; la fibrine est à 6,50 gr. Urée 1,05 gr. avec une pyurie. Cholestérol total : 1,95 gr. BSP : Nle. Caryotypes : dans le sang sont observées 53 mi-

toses : 3 mitoses avec un fragment (pas de centro-mère) une mitose avec triplo 6. La malade est mise au chloraminophène le 17-9-65, qui n'a aucune action sur l'état clinique. On note à une numération, une montée inexpliquée de la leucocytose à 29 000, avec inversion de la formule blanche. Cet aspect disparaissant 3 jours plus tard. La malade meurt le 4-12-64.

L'AUTOPSIE montre une importante dilatation de l'estomac, le foie mesure 22 cm, de haut, la rate est augmentée de volume. Il existe un empierrement vésiculaire. De nombreux ganglions ont un petit volume d'un pois à une amande, en particulier dans le hile de la rate. Le rein gauche est atrophique, le rein droit de volume Nl. Petits ganglions identiques aux précédents, latéro aortique. Epanchement péricardique abondant avec liquide chyleux et végétation discrète dans la séreuse péricardique, poumon droit, adhérent en arrière. La moëlle est différente de ce qui a été vu à la BM, - en effet, s'il existe une infiltration lymphocytaire nodulaire, on trouve des éléments plus volumineux, arrondis, libres, à noyaux arrondis, correspondant à des hémoblastes, pour lesquels l'histologiste ne peut déterminer la lignée. Hypoplasie myéloïde. Rate : hyperplasie réticulaire de la pulpe rouge. Importante surcharge hémosidérinique . Homogénéisation des ganglions, début d'infiltration de la capsule.

RESUME : Découverte à l'âge de 79 ans, d'une macroglobulinémie avec cryoglobuline très modérée chez une femme aux antécédents multiples : gomme syphilitique ?lithiase vésiculaire très ancienne, noevus dégénéré? Infections fréquentes, zona. Existence d'un syndrome de Raynaud clinique et d'un trisymptome de Gougerot. L'infiltration lymphoïde est diffuse et polymorphe. A l'autopsie existe en plus de l'infiltration lymphocytaire de la moëlle une infiltration blastique. Existence d'anomalies chromosomiques. Décès de cause inconnue, péricardite ? Insuffisance rénale ?

OBSERVATION N° 40 -

M.So. Sexe F. née en 1904. Décédée le 25-10-1965.

Apparition aux dires de la malade, d'une éruption du visage à partir de 1948. Puis en 1959, asthénie pour laquelle elle est hospitalisée dans le service du docteur Albot. Dès cette époque le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström a été posé sur la présence d'un pic à l'électrophorèse identifié comme une IgM par l'I. EL (docteur Burtin). Une biopsie de ganglion a montré une infiltration lymphocytaire avec envahissement et même dépassement de la capsule. En 1961, 4 hospitalisations successives dans le service du docteur Comte à l'hôpital St Antoine, pour une cachexie progressive. Existence d'une infection urinaire. Une ponction sternale faite à cette époque était Nle. La malade ne reçoit semble-t-il aucun traitement en dehors de quelques transfusions. En 1964, la peau du visage se modifie, et devient érythrocyanique et lardacée. Hospitalisation le 24-1-65 à Saint Louis.

Antécédents personnels : Séjour en Tunisie, de 20 ans, sans maladie particulière. Blessure de l'avant-bras gauche en 1944.

Enquête familiale : négative.

EXAMEN CLINIQUE : Poids : 43 kgs, pour 1,47 m, éruption du visage, brun, violet, bilatérale, en ailes de papillon, symétrique, intéressant la partie interne des pommettes et la zone sous orbitaire ; la peau ne se plisse pas et est légèrement épaissie. Prurit, adénopathies axillaires gauche et droite. Hépatomégalie, splénomégalie ; débord de 2 travers de doigt.

Malade logorrhéïque, agitée, refusant tout examen.

Radios : grêle et colon normaux, Squelette Nl, on note une gonarthrose bilatérale et un blocage carpien gauche ; séquelles de fracture. Lymphographie : gêne et ralentissement du transit le premier jour avec une progression très mauvaise à partir de L5. Pas de canal thoracique visible. Réseaux inguino iliaque très riche, chevelu,

très fin, arachnéen, avec des voies de dérivation trochantériennes. Le deuxième jour stase. Ganglions pathologiques, augmentés en nombre et en volume, mais très mal opacifiés ; (opacification en coquille). L'atteinte est homogène ; aspect évoquant un sarcome ganglionnaire avec une sclérose très importante.

BILAN PROTEIQUE : VS : 150 ; protides tx : 85 g. ; alb. : 26 g. ; gammaglob. 50,5 gr., Pic en gamma. Thymol 22 ; Kunkel zn : 17. A l'I. EL précipité extrèmement important, non modifié par la cystéïne. IgM Type K. UC. : 4S 65 % - 7S 14 % - (soit 12 g/l) - 19S, 17 % - 22S, 4 % (soit 17 g/l de constituants lourds). Protéïnurie : 1,10 gr à 2,40 gr. Paraprotéïnurie ; type Kappa. FR = 0. BW : négatif. Anticorps antinucléaires positif au dixième avec un aspect moucheté des noyaux. Anticorps antithyroïdien négatif.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 8 gr d'hémoglobine, valeur globulaire 1 ; réticulocytes : 1,9 %, présence d'un iso anticorps anti E. FS : 120 gamma ; (saturation 54 %) NF blanche Nle, mais présence d'une monocytose entre 11 et 20 %. Ces monocytes ont un cytoplasme un peu bleuté. 240 000 plaquettes, Moelle riche avec 20 à 30 % d'éléments lymphocytaires polymorphes et 5 à 10 % de cellules histiocytaires à cytoplasme basophile. BM : infiltration lymphocytaire en ilôt, très modérée. Importante surcharge d'hémosidérine. Adénogramme : lymphocytose polymorphe plus quelques cellules réticulaires et quelques histiocytes. Mastocytes. Biopsie ganglionnaire : ganglion de la taille d'un haricot, architecture estompée avec diminution des centres clairs. Dépôts hyalins très discrets. Biopsie cutanée : l'épiderme est peu altéré, il existe une discrète hyper kératose folliculaire. Pas de lésion de la basale. Au dessous d'un derme papillaire non altéré, on observe une dense infiltration cellulaire du derme moyen et profond, diffuse et monomorphe, lymphocytaire, lymphoblastique. Lymphocytome en nappe.

FO : Nle ; coagulation : Nle ; urée entre 0,70 et 1,35 gr. avec une pyurie importante. Cholestérol total : 1,20 gr. ; 4,5 gr. de lipides/l. BSP : Nle. Calcémie : 88 mg ; Calciurie : 53 mg/24 H. Recherche d'amylose négative (biopsie rectale) Caryotype : dans la moëlle sur 6 mitoses observées, 1 mitose triplo 18.

EVOLUTION : Traitement antibiotiques pour l'infection urinaire ; très nombreuses transfusions : 21 en l'espace de 8 mois. En juin 1965 la malade est mise au chloraminophène : 8 mg par jour, puis 6 mg. Au point de vue clinique, à noter une surdité survenue en mai 1965, une diarrhée importante; la malade décède le 25-10-1965.

RESUME : Découverte d'une macroglobulinémie chez une femme de 55 ans, qui présentait peut être une éruption cutanée du visage, antérieure. Evolution durant 6 ans, compliquée d'une néphrite interstitielle, d'un lymphocytome cutané et d'une cachexie progressive. L'infiltration médullaire même en fin d'évolution est très discrète, alors qu'il existe une localisation ganglionnaire profonde avec sclérose. Monocytose sanguine. Paraprotéïnurie. Diarrhée en fin d'évolution. Décès de cause inconnue.

OBSERVATION N° 41 -

E.S. Sexe M. ; Né en 1892. Décédé le 27.11.1962

Mai 1962, pneumopathie aiguë à la base droite qui guérit rapidement par un traitement antibiotique, mais persistance d'une asthénie et douleurs thoraciques constrictives. Consultation cardiologique. Découverte d'une anémie et d'une accélération de la VS. Malade vue pour la première fois à l'Hôpital Saint Louis en aout 62. Présence de quelques pétéchies cutanées, rares épistaxis, adénopathies cervicales modérées.

Antécédents personnels : 0

Enquête familiale non faite.

TABLEAU EVOLUTIF N° 5

M. T.

♂

né en 1898

I.El. { γ G ↗+ ; γ A ↗+

U.C { 4S 56g ; 7S 9g ; 17S / 26S 26g

pic de γ globulines (g/l)

Proténurie (g/l)

	1959				1960						1961			1963			1964				1965			
	M	J	S	N	Jv	M	M	J	S	N	Jv	M	M	M	J	S	N	J	M	M	J	S	N	J	M	M	J	S
Oeil			+			+						++		+++			+++											
Hémorragies											+		+	+														
Hépatomégalie			0											++			++											
Moëlle Lymphos	27		25								47						49				8							14
Moëlle Plasmos	3		7			5					8						7				3							

4S 69g ; 7S 8g ; 17S / 26S 49g

4S 54g ; 7S 5g ; 19S / 28S 21g

4S 67g ; 7S 2g ; 19S 6g

Temps (Par 2 mois)

TRANSFUSIONS ——— III III

CORTANCYL ——— 1/2 cp/j ; 10 mg/j ; 15 mg/j ; 10 mg/j

CHLORAMBUCIL ——— 6 mg/j

Existence d'un pic gamma non identifié à cette époque. Anémie à 2 millions ; 2 800 GB ; 64 lympho - 19 mono. 110 000 plaquettes. Urée : 0,37 gr ; Cholestérol total : 1,16 gr.

Des radios du crâne, du rachis, du bassin, des fémurs ne montrent aucune lésion osseuse. Le malade reçoit 22 transfusions, est mis au cortancyl 50 mg/j. Il est hospitalisé le 26/11/62 avec un tableau septicémique et une lésion cutanée ecchymotique sur l'abdomen, entourée d'un bourrelet d'oedème. T.A. 8/6. Décès le lendemain : septicémie à pyocyanique, le germe ayant été retrouvé à l'hémoculture, et lors d'un prélèvement autopsique.

Le bilan protéïque fait avant sa mort montre : VS : 102 ; 97 gr de protides tx ; 6,60 gr de fibrine. I. EL : pas de précipité ; ligne des IgM à incurvation cathodique. IgA légèrement diminués ; IgG nettement diminués. Pas d'UC faite. Protéïnurie : 0,56 g/l avec un pic non identifié. Dernière N.F.S. du service ; 9 gr d'hémoglob., 18 000 GB ; dont 73 % de lymphocytes, 60 000 plaquettes.

Autopsie : Foie : 1,750 kg ; rate : 450 gr ; Rein G : 170 gr ; droit : 180 gr . Petit adénome prostatique. Poumons : oedémateux et congestifs dans leur ensemble, lésions infarcies et nécrotiques des deux segments supérieurs et des lobes inférieurs. Moëlle des sternum et côtes : densité très augmentée, avec une infiltration diffuse lymphocytaire, plasmocytaire et blastique importante. Aplasie myéloïde. Ganglions médiastinaux de la taille d'une cerise, architecture avec quasi disparition des centres clairs. Infiltration discrète par des lymphocytes et surtout des plasmocytes. Dépôts hyalins. Foie : infiltration lymphocytaire péri portale très discrète. Surcharge hémosidérinique, fibrose au niveau des espaces portes, légère stéatose. Rate : Infiltration lymphoïde, diffuse, et modérée. Reins : infiltration très discrète le long de certains axes conjonctivo vasculaires. Surrénales et testicules : normaux, pancréas : sclérose de la queue, prostate : hyperplasie bénigne. Coeur : Normal. Poumons : lésions nécrotiques, hémorragiques et purulentes, présence de bacilles. Nombreuses thromboses vasculaires. L'aspect histologique évoque un plasmocytome peu différencié.

RESUME : Chez un homme de 70 ans, découverte à l'occasion d'une pneumopathie d'une macroglobulinémie. Présence d'une paraprotéïnurie. Formule blanche inversée ; thrombopénie importante. Décès par septicémie à pyocyanique. L'infiltration est ubiquitaire et discrète, par contre elle est massive au niveau de la moëlle, où la présence de cellules très jeunes à différenciation plasmocytaire ont fait parler de myélome. Pas de lésion osseuse.

OBSERVATION N° 42 -

M.T. Sexe M. Dessinateur, né en 1898.

Janvier 1959, asthénie, amaigrissement de 5 kgs, coliques, petite élévation thermique. La VS étant supérieure à 100, une EL et une Immuno EL permettent de faire le diagnostic de macroglobulinémie. Le malade entre alors en septembre 59 à l'Hôpital Saint Louis.

Antécédents personnels : fièvre typhoïde dans l'enfance, douleurs rhumatismales, genoux, chevilles.

Enquête familiale : négative. I. EL d'un frère normale.

BILAN CLINIQUE : 63 kg pour 1,76 m ; température 37°5 ; micropolyadénopathies. Foie et rate : Normaux ; Tension artérielle 12-8.

BILAN RADIOLOGIQUE : digestif normal (transit du grêle non fait), radios du squelette : Nles ; Urographie I.V. : Nle.

BILAN PROTEIQUE : VS : 138 ; protides tx : 100 g, avec 36 gr d'alb. et 64 gr. de globul. Pic, thymol 6 ; kunkel zn : 90. L'I. EL : montre un précipité modéré ; une ligne des IgM avec une légère inflexion au niveau du godet ; augmentation modérée des IgA, IgG normales. L'UC. : (CNRS) 4,4S 62 % - 6,9S, 10 % - 17S, 25 % - 26S , 3,4 % (26gr de constituants lourds). IgM Type K; Protéïnurie : 0,30 g/l ; on mettra en évidence ultérieurement un paraprotéïnurie type Kappa. BW : négatif. Anticorps antinucléaire positif 1/1 (moucheté) FR = 0.

BILAN HEMATOLOGIQUE : 11 gr d'hémoglob. 95 gamma de FS. 6000 blancs, 3 à 10 % d'éosino ; 19 lympho ; 9 à 20 % de mono. Moëlle riche, 40 % de lymphocytes polymorphes (petits lymphocytes et cellules lymphoplasmocytaire) 2 à 4 % de plasmocytes. Plaquettes : 400 000. BM : infiltration en ilôts lymphocytaires assez importante et plasmocytaire ; légère hypoplasie myéloïde. Réticuline + -. Cuti réaction positive ; FO : veines un peu boudinées, quelques hémorragies. Hémostase : légère atteinte du complexe prothrombique prédominant sur les facteurs VII + X. Urée sanguine : 0,30 ; cholestérol estérifié sur cholestérol total : 0,7/0,9. BSP : Nle.

EVOLUTION : (voir tableau évolutif N° 5)

- Première période de mai 1959 à mai 1961, période d'évolution spontanée, parfaitement stable au point de vue clinique ; à noter quelques épistaxis et des gingivorragies, une acrocyanose des mains, des pieds, des oreilles, un prurit. Par contre au point de vue protéïque, entre mars et mai 1961, brusque montée du pic des gammaglob. Rien à signaler au point de vue hématologique, sauf un allongement du temps de saignement, une hyperfibrinémie à 5,7 gr ; la BM : refaite à cette époque est tout à fait comparable à la précédente.

- La deuxième période évolutive va de mai 1961 à mai 1963 ; elle est encore là, spontanée mais non surveillée. Le malade n'éprouvant pas le besoin de consulter. En Mai 1963, l'examen clinique note un foie nettement augmenté de volume, atteignant l'ombilic.

BILAN PROTIDIQUE : Protides tx : à 128 gr, avec 19,5 gr d'alb., 92 gr de gammaglob. Thymol 3 ; Kunkel zn : 112 ; I. EL : diminution de l'IgA et de l'IgG. UC : 54 % de 4,4S ; 6,4 % de 6,5 S ; 36 % de 17S ; 3,6 % de 26S. (soit 48,7 gr de constituants lourds et 8,9 gr de 7S). La protéinurie est inchangée. Moëlle riche, avec 20 à 30 % de lymphocytose polymorphe, 2 à 5 % de plasmocytes. Mastocytes (qui n'existaient pas à la première ponction sternale). Nouvelle BM : densité médullaire augmentée, l'infiltration lymphocytaire est cette fois ci diffuse avec renforcement nodulaire, hypoplasie myéloïde. Réticuline +.

La lymphographie (photo n°6) montre le premier jour des réseaux lombaires normaux, déviés et chevelus, le deuxieme jour, des adénopathies en nombre augmente et augmentées de volume, la trame est dense, et existence d'un piqueté régulier. L'atteinte est diffuse et homogène. Conclusion : hyperplasie ou hémopathie lymphoïde ? L'étude de l'hémostase montre toujours un allongement du temps de saignement avec une hyperfibrinémie à 4,8 gr un stypven calcique allongé, corrigé par la céphaline. Une consommation de prothrombine faible alors que le chiffre de plaquettes est normal. Le test de consommation de plaquettes à la brèche vasculaire de Borchgrevink montre une consommation de 24,8 %. Facteur anti hémophilitique A : 30 %. Urée sanguine à 0,40 ; cholestérol estérifié sur cholestérol total 0,30/0,60. BSP : Nle.

Le malade est alors mis au chloraminophène à 6 mg par jour, associé au cortancyl 15 mg. j à partir de novembre 1963. Au bout de six mois le cortancyl est diminué à 10 mg. Dès le mois de février le malade s'est senti extrèmement amélioré et en octobre 1964, il a repris en tout 11 kgs depuis le début du traitement. Foie : Nl. Protides tx : 81 gr avec 32,5 gr de gammaglob. L'UC : montre 67 % de 4,7S ; 6,5S, 6,7 % ; 19S 24 % ; 28S, 2,3 % (soit 21 gr de constituants lourds et seulement 5,3 gr de 7S). Protéïnurie à 0,20gr/l avec persista nce du pic étroit. Dans la moëlle : 8 lympho et 3 plasmocytes.

Contrôle de lymphographie : diminution très importante du volume des ganglions aspect presque Nl. Coagulation Nle ; fonction rénale : Nle. FO : Nl alors qu'il existait

un an auparavant des veines énormes dilatées, avec un courant granuleux. Le traitement est poursuivi inchangé jusqu'en Septembre 65 où le cortancyl est arrêté. A cette époque il n'y a plus que 72 gr de protides tx avec 18 gr de gammaglob. 6 g de constituants lourds à l'UC et 2 g de 7S. Le malade est Nl, travaille.

RESUME : Chez un homme de 60 ans, découverte presque fortuite d'une macroglobulinémie à l'occasion d'une asthénie avec amaigrissement. A cette époque silence clinique presque total. Monocytose et éosinophilie. Infiltration médullaire, polymorphe, modérée. On assiste l'année suivante à une ascension importante de la macroglobulinémie, sans qu'il apparaisse d'autres signes sur le plan clinique. 4 ans, après le début apparent, le seul fait nouveau est une hépatomégalie dont on peut affirmer qu'elle était dûe à l'infiltration lymphocytaire malgré l'absence de P.B.H., puisqu'elle régressera sous chlorambucil. Il s'agit en effet d'une forme qui se montre très sensible au traitement, dont le malade tire un incontestable bénéfice clinique. Les immunoglobul. IgG et IgA qui s'étaient maintenues à un taux à peu près normal, s'abaissent actuellement. Les adénopathi profondes diminuent de volume sous traitement.

CONCLUSIONS

Notre étude a porté sur 42 malades associant deux symptômes : une augmentation des immunoglobulines sériques IgM caractérisées par une homogénéité électrophorétique et antigénique, et une infiltration lymphoïde d'importance variable.

Nous avons exclu de notre étude les malades atteints de maladie des agglutinines froides ou de cryoglobulinémie mixte (IgG + IgM) et certaines macroglobulinémies découvertes par une enquête systématique menée soit dans les familles de nos malades soit parmi des collectivités de gens âgés.

A partir de ces 42 observations, en les confrontant avec celles de la littérature, nous avons essayé de déterminer si, en dehors de la secrétion d'une globuline particulière, symptôme qui leur est commun, il existait une hétérogénéité sur les plans clinique, protidique et histologique, permettant de distinguer plusieurs groupes de malades, voire plusieurs maladies.

La présence d'un pic étroit électrophorétique sur papier, ou surtout en gélose et l'existence d'un seul type de chaine légère dans la molécule de macroglobuline isolée, ont représenté dans la grande majorité des cas, nos critères d'homogénéité. L'analyse immunologique a mis en évidence la nature IgM de la globuline pathologique. Quant à l'ultra-centrifugation, pratiquée chez presque tous nos malades, elle nous a permis de préciser la quantité de macroglobuline présente dans le sérum ; mais il nous a paru qu'il était impossible de classer nos malades en fonction de la quantité plus ou moins grande de constituants lourds et, à fortiori, de retenir la notion d'un seuil en deçà duquel on ne parlerait pas de macroglobulinémie. Par contre, certains symptômes dûs à l'augmentation de la viscosité sanguine sont directement en rapport avec la quantité de macroglobuline présente. Enfin, si une diminution des autres immunoglobulines est très fréquente en ce qui concerne l'IgA et, beaucoup plus rare en ce qui concerne l'IgG, elle n'entraîne pas en général la survenue d'infections microbiennes à répétition. Nous avons enfin constaté la présence, dans la très grande majorité des cas, d'une paraprotéinurie en quantité minime.

L'infiltration par des cellules lymphoïdes est constante dans la moëlle à condition de ne pas se contenter de simples ponctions médullaires - même répétées - car des moëlles apparem-

ment normales sur frottis contenaient des ilôts lymphoïdes visibles à la biopsie.

Il est des cas sans aucune adénopathie, tant sur le plan clinique que par la lymphographie. Parfois celle-ci permet de découvrir des ganglions profonds et d'orienter une biopsie. Lorsque leur atteinte est discrète, radiologues et histiologistes sont souvent en difficulté pour différencier leur aspect d'une simple hyperplasie. Mais quand la structure ganglionnaire est totalement homogénéisée, avec disparition des centres clairs, envahissement et dépassement de la capsule par les lymphocytes, la lymphographie montre en règle une atteinte diffuse et homogène de tous les ganglions profonds, avec parfois une gêne à l'écoulement de la lymphe, cause vraisemblable de certains oedèmes, voire de lymphangiectasies.

La morphologie cellulaire a longtemps été considérée comme caractéristique et on attribuait à une cellule d'origine réticulaire, proche à la fois du lymphocyte et du plasmocyte un caractère de spécificité et la responsabilité exclusive de la sécrétion de la macroglobuline. Plus qu'une cellule particulière, nous avons constaté dans la grande majorité des cas qu'il existait une lymphocytose polymorphe, associée à une mastocytose et une plasmocytose, aspect qui permet indiscutablement de différencier la macroglobulinémie de Waldenström de la plupart des leucémies lymphoïdes chroniques.

Il existe d'autres aspects, beaucoup plus rares, évoquant un réticulo-sarcome, un plasmocytome diffus ou une leucémie lymphoïde chronique ; mais, même dans ces cas, la prolifération n'est jamais totalement monomorphe. On peut même observer, soit au sein d'un même organe, soit dans deux organes différents, l'association de deux types d'infiltration.

Enfin, on peut s'interroger sur la signification que l'on doit accorder à la présence dans de nombreux cas de quelques cellules réticulaires ou histiocytaires à peine dystrophiques au sein d'une lymphocytose polymorphe. L'existence d'observations, à vrai dire exceptionnelles, dans lesquelles, après plusieurs années d'évolution, cet aspect histiologique est transformé brusquement par l'apparition de cellules réticulaires franchement malignes en grand nombre - tandis que l'allure clinique devient très évolutive - et certaines analogies avec la maladie de Hodgkin, posent le problème de l'existence de quelques cellules malignes au sein d'un granulome lymphocytaire ("réactionnel" ?).

Quoiqu'il en soit, le pronostic est très difficile à établir dans une maladie d'évolution aussi lente, découverte parfois au hasard, et de début le plus souvent impossible à fixer. Les éléments péjoratifs sur le plan clinique sont : le début brutal, une fièvre inexpliquée, des adénopathies importantes et explosives, des signes d'atteinte osseuse, qui ne sont pas exceptionnels dans la forme commune. Mais les lésions ostéolytiques sont maximum dans les formes

avec plasmocytose massive, réalisant l'aspect le plus évolutif, cependant que les réticulosarcomes, dont la particularité protidique est de présenter tous une augmentation des autres immunoglobulines, ont un pronostic variable. Enfin l'amylose généralisée, exceptionnelle, est certainement une cause de mort.

Par contre, l'anémie, pratiquement constante, est le symptôme le plus sensible au traitement qui, en abaissant le taux de la macroglobuline, soit très rapidement par plasmaphérèse dans les formes très hémorragiques, soit très lentement par une chimiothérapie continue et peu agressive comme le chlorambucil a transformé la vie d'un certain nombre de nos malades.

Dans certains cas, il s'agit d'anémies hémolytiques souvent avec auto-anticorps, remarquablement influençables par la splénectomie. Elles paraissent avoir un pronostic d'autant meilleur que, comme certaines cryoglobulinémies et les maladies des agglutinines froides, elles sont révélées plus précocément, à un stade où l'infiltration est minime. Dans quelques cas de la littérature et peut-être dans deux de nos cas, la macroglobuline pathologique elle-même a une activité anticorps : anticorps anti-érythrocytaires (anti I ou i) ou anticorps anti-gamma-globulines (Facteur rhumatoïde).

L'existence de nombreuses anomalies protéiques dans les familles de certains de nos malades, allant jusqu'à réaliser dans une même famille plusieurs macroglobulinémies de Waldenström, font incriminer une prédisposition génétique dans la pathogénie de cette maladie mais ce facteur n'est probablement pas exclusif et il semble exister une responsabilité conjointe de l'environnement. C'est dans cette idée que nous avons tout particulièrement recherché dans les antécédents lointains de ces malades l'existence d'infections chroniques, voire de cancers, qui pourraient peut-être déclencher, sur un terrain génétiquement prédisposé, l'apparition d'une sélection cellulaire.

La constatation de chromosomes anormaux dans certains cas ne représente pour l'instant que des faits isolés, évoquant plus une mutation somatique qu'une anomalie génétiquement transmise.

Vu le Président de Thèse

Professeur Jean BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMS A., COHEN P., MEYER O. : The physical properties of a cryoglobulin obtained from lymph nodes and serum of a case of lymphosarcoma. J. Biol. Chem. 1949,181, 237.

2. ADELSON H.T. : Macroglobulinemia of Waldenström apparently associated with two paraproteins : report of a case. New Engl. J. Med. 1961, 265, 20.

3. ADNER P.L., WALLENIUS G., WERNER I. : Macroglobulinemia and myelomatosis. Acta med. scand. 1960, 168, 431.

4. ALLEN J.C., KUNKEL H.G. : Antibodies against gammaglobulin after repeated blood transfusions in man. J. clin. Invest. 1966, 45, 29.

5. ANDRE R., DUHAMEL E., VERGOZ E., ROCHANT H. : Syndrome hémorragique par déficit acquis en facteur Stuart-Prower ; amylose ; maladie de Waldenström. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 41.

6. APITZ K. : Die Parap roteinosen (über die störung des Eiweissstoffwechsels bei Plasmocytom). Virchows Arch. Path. Anat. 1940, 306, 631.

7. ARGANI I., KIPKIE G.F. : Macroglobulinemia nephropathy. Acute renal failure in macroglobulinemia of Waldenström. Amer. J. Med. 1964, 36, 151.

8. ARGANI I., KIPKIE G.F. : The cellular origin of macroglobulin. A study of the protein-secreting cells in Waldenström's disease. Lab. Invest. 1965, 14, 720.

9. AZAR H.A., HILL W.T., OSSERMANN E.F. : Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma type serum proteins. Amer. J. Med. 1957, 23, 239.

10. BACHMANN R. : The diagnostic significance of the serum concentration of pathological proteins (M. compoments). Acta med. scand. 1965, 178, 801.

11. BARJON P., ROBINET M. et al. : Etude biologique d'une pyroglobuline sérique observée au cours d'une leucémie lymphocytaire chronique. Rev. franç. étud. clin. et biol. 1965, 10, 966.

12. BAYRD E.D. : Continuous chlorambucil therapy in primary macroglobulinemia of Waldenström : 4 cases. Proc. Mayo clin. 1961, 36, 135.

13. BAYRD E.D., HAGEDORN A.B., Mc GUCKIN W.F. : Macroglobulinemia ; its recognition and treatment. JAMA, 1965, 193, 724.

14. BENCE-JONES H. : Papers on chemical pathology (prefaced by Gulstonian lectures, read at Royal college of Physicians. 1846). Lancet, 1846, 2, 88.

15. BENIRSCHKE K., BROWNHILL L., EBAUGH F.E. : Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia (letter to the Editor). Lancet, 1962, 1, 594.

16. BERNARD J., INCEMAN S., ZARA M., CHRISTOL D. : La dysglobulinémie maligne hémorragipare. Rev. Hémat. 1952, 7, 264.

17. BERNARD J., SELIGMANN M., DANON F. : Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le p-di-2-chloroéthyl-amino-l-phénylalanine (Melphalan). Nouv. Rev. franç. Hémat. 1962, 2, 611.

17b. BERNARD J., TANZER J. : Chromosomes et leucémies. Bull. Ass. franç. Cancer, 1964, 51, 7.

18. BERNDT H. Paraproteinämia bei chronischen Lymphadenosen. Folia haemat. 1957, 75, 16.

19. BERNHARDT W. et GRANBOULAN : Ultra-structure of immunologically competent cells. Ciba foundation symposium on cellular aspects of immunity - p. 92, Boston ; Little, Brown and Co. 1960.

20. BESSIS M.C. : Ultrastructure of lymphoïd and plasma cells in relation to globulins and antibody formation. Lab. Invest. 1961, 10, 1040.

21. BESSIS M.C., BRETON GORIUS J., BINET J.L. : Etude au microscope électronique des cellules rencontrées dans les dysprotéinémies. Monographie annuelle de la Société française de Biologie clinique, 1963, p. 33.

22. BESSIS M.C. et col. : Etude comparée du plasmocytome et du syndrome de Waldenström. Examen au microscope électronique. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1963, 3, 159.

23. BICHEL J., BING G., HARBOE N. : Another case of hyperglobulinemia and affection of central nervous system. Acta med. Scand. 1950, 138, 1.

24. BING J. et NEEL A.V. : Two cases of hyperglobulinemia with affection of the central nervous system on a toxi-infectious basis (myelitis, polyradiculitis, spinal fluid changes). Acta med. scand. 1936, 88, 492.

25. BOTHIER F., MOREL S., CREYSSEL R., REVOL L., CROIZAT P. : Considérations cliniques et cytologiques à propos de 20 observations de macroglobulinémie. Sang, 1960, 31, 405.

26. BOTHIER F. : La macroglobulinémie essentielle ou maladie de Waldenström. Thèse. Lyon, 1961, 256 p.

27. BOTTURA C., FERRARI I., VEIGA A.A. : Chromosome abnormalities in Waldenström macroglobulinemia. Lancet, 1961, 7187, 1170.

28. BOURDON R., DESPREZ-CURELY J.P., BISMUTH V., DANA M., MARKOVITS P. : Incidences de la lymphographie sur la classification clinique de la maladie de Hodgkin. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1966, 6, 32.

29. BOUREL M., HARTMANN L. : Cirrhoses avec macroglobulinémie (à propos de deux observations). Ann. Biol. clin. 1964, 22, 519.

30. BOURONCLE B.A., DATTA P., FRAGOLA W.J. : Waldenström's macroglobulinemia. Report of 3 patients treated with cyclophophamide. JAMA, 1964, 189, 729.

31. BRAUNSTEINER H., FALKNER R., NEUMAYER A., PAKESCH F. : Macromolecular Kryoglobulinämie. Klin. Wschr. 1954, 32, 722.

32. BRAUNSTEINER H., OSWALD E., PAKESCH F., REIMER E. : Lymphoreticulosen mit Macroglobulinämie. Wien. Z. inn. Med. 1956, 37, 349.

33. BRAUNSTEINER H., FELLINGER K., PAKESCH F. : Electron microscopic investigation on sections from lymph nodes and bone marrow in malignant blood diseases. Blood, 1957, 12, 278.

34. BRAUNSTEINER H., SAILER S. : Lymphatic leukemia and macroglobulinemia Waldenström. Acta haemat. 1960, 23, 306.

35. BRECHER G., TANAKA Y., MALMGREN R.A., FAHEY J.L. : Morphology and protein synthesis in multiple myeloma and macroglobulinemia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 113, 642.

36. BRITTIN G.M., TANAKA Y., BRECHER G. : Intranuclear inclusions in multiple myeloma and macroglobulinemia. Blood, 1963, 21, 335.

37. BUREAU Y., BARRIERE H., LITOUX P., BUREAU L. : Maladie de Waldenström avec manifestations cutanées à type de lympho-réticulose diffuse du visage. Presse méd. 1963, 71, 2101.

38. BURTIN P., HARTMANN L., HEREMANS J., SCHEIDEGGER J.J., WESTENDORP BOERMA P., WIEME R., WUNDERLY Ch., FAUVERT R., GRABAR P. : Etudes immunochimiques et immuno-électrophorétiques des macroglobulinémies. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1957, 2, 161.

39. BURTIN P. : Les affections hépatiques. in : Analyse immuno-électrophorétique, par P. GRABAR et P. BURTIN. Paris, Masson, 1960, p. 185.

40. BURTIN P. : Etude en immuno-fluorescence des ganglions de la macroglobulinémie de Waldenström. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1961, 6, 1044.

41. CABRERA A., de la PAVA S., PICKREN J.W. : Intestinal localization of Waldenström's disease. Arch. intern. Med. 1964, 114, 399.

42. CAEN J.P. : Adhésion et agrégation des plaquettes (dans les thrombopathies). Proc. 9th Congr. europ. Soc. Haematol. Lisbonne 1963. S. Karger Ed. Basel/New York. p. 1161.

43. Case records of the Massachusetts General Hospital. New Engl. J. med. 1961, 264, 504.

44. CATTAN R., VESIN P., BODIN H. : Cirrhoses dysprotéinémiques d'origine inconnue chez la femme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 608.

45. CATTAN R., VESIN P., BONNET J.L., HIVET M. : Macroglobulinémie de Waldenström et ulcération gastrique. Presse méd. 1959, 67, 1068.

46. CHARMOT G., DEMARCHI J., ORIO J. : Un nouvel aspect des splénomégalies en Afrique Noire. Le syndrome splénomégalie avec macroglobulinémie. Presse méd. 1959, 67, 11.

47. CHARMOT G., VARGUES R. : L'étiologie des macroglobulinémies observées en Afrique. Sem. Hôp. Paris, 1963, 30, 1421.

48. CHRISTENSON W.N., DACIE J.V. : Serum proteins in acquired hemolytic anemia (auto-antibody type). Brit. J. Haemat. 1957, 3, 153.

49. CHRISTENSON W.N., DACIE J.V., CROUCHER B.E.E., CHARWOOD P.D. : Electrophoretic studies on sera containing high titre cold haemagglutinins, identification of the antibody as the cause of an abnormal gamma 1 peak. Brit. J. Haemat. 1957, 3, 262.

50. CLINE M.J., SOLOMON A., BERLIN N.I., FAHEY J.L. : Anemia in macroglobulinemia. Amer. J. Med. 1963, 34, 213.

51. COHEN S., OHTA G., SINGER E.J., POPPER H. : Immunocyto-chemical study of gamma globulin in liver in hepatitis and post necrotic cirrhosis. J. exp. Med. 1960, 111, 285.

52. COHEN S., SOLOMON A., PARONETTO F., POPPER H. : Subacute hepatitis in Waldenström's macroglobulinemia. Amer. J. Med. 1963, 34, 256.

53. Confrontations de l'hôpital Necker. Presse méd. 1965, 73, 193.

54. COOPERBAND S.R., KEIMOWITZ R.M. : Protein synthesis by blood and marrow lymphocytes from a patient with Waldenström's macroglobulinemia. Arthr. & Rheum. 1965, 8, 437.

55. COSTANZI J.J., COLTMANN C.A., CLARK D.A., TENNENBAUM J.I., CRISCUOLO D. : Cryoglobulinemia associated with a macroglobulin. Study of a 17,5 S cryoprecipitating factor. Amer. J. Med. 1965, 39, 163.

56. CREYSSEL R., FINE J.M. : Etude immuno-chimique des protéinuries de la macroglobulinémie de Waldenström. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1962, 7, 748.

57. CROIZAT P., REVOL L., DHERS A., HOLLARD D., BOTHIER F. : Les aspects cliniques et radiologiques des manifestations osseuses au cours des maladies réticulo-lymphatiques ganglionnaires malignes chroniques. Sang, 1960, 31, 115.

58. CURTAIN C.C., O'DEA J.F. : Possible sites of macroglobulin synthesis. Study made with fluorescent antibody. Aust. Ann. Med. 1959, 8, 143.

59. CURTAIN C.C. : Localization of 18 S gamma macroglobulin in plasmocytoïd cells of bone marrow of case of macroglobulinemia. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 1961, 39, 391.

60. DACIE J.V. : Auto-immune hemolytic anemia. in : The haemolytic Anaemias congenital and acquired. London, J. et A. Churchill, 1962, p. 482-499.

61. DANON F., SELIGMANN M. : Etude sur les "paraprotéines" de type gamma et beta 2 A sans évidence de myélomes multiples. Xth Congress of the international Society of Hematology, 1964, 11.

62. DEBRAY J., LEMAIRE A. : Particularités cliniques, hématologiques et biologiques de 2 cas de maladie de Waldenström. Sang, 1960, 31, 447.

63. DE GENNES L., MARCHAL G. : La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires ; les plasmocytoses allergiques. Presse méd. 1954, 62, 965.

64. DERYCKE C., FINE J.M., BOFFA G.A. : Dysglobulinémies "essentielles" chez le sujet âgé. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1965, 5, 729.

65. DESPREZ-CURELY J.P., BISMUTH V. : La lymphographie. Coeur et Médecine interne, 1964, 3, 369.

66. DEUTSCH H.F., MORTON J.I. : Dissociation of human serum macroglobulins.Science, 1957, 125, 600.

67. DREYFUS B., NENNA A., SAMARCQ P., FRANCOIS P. : Etude cytologique de la maladie de Waldenström. Sang, 1960, 31, 38.

68. DROSTE R. : Histiomonozytäre Reticulose mit Makroglobulinämie und Knochen Destruktion. Medizinische, 1958, 19, 792.

69. DUTCHER T.F., FAHEY J.L. : The histopathology of the macroglobulinemia of Waldenström. J. Nat. Cancer Inst. 1959, 22, 887.

70. DUTCHER T.F., FAHEY J.L. : Immunocyto-chemical demonstration of intranuclar localization of 18 S gamma macroglobulins in macroglobulinemia of Waldenström. Proc. Soc. exp. (N.Y.), 1960, 103, 452.

71. ELVES M.W., ISRAELS M.C.G. : Chromosomes and serum proteins ; a linked abnormality. Brit. med. J. 1963, 2, 1024.

71b. ENDTZ L.J. : Sur l'origine d'une polyneuropathie dans un cas de macroglobulinémie de Waldenström. Presse Méd. 1960, 68, 2181.

72. FAHEY J.L., SOLOMON A. : Two types of gamma myeloma proteins, beta 2 A myeloma proteins, gamma 1 macroglobulins and Bence Jones proteins identified by two groups of common antigenic determinants. J. clin. invest. 1963, 42, 811.

73. FAHEY J.L., SGOGGINS R., SZWED C.F. : Infection-antibody response and gamma globulin components (6,6 S gamma, Beta 2 A, gamma 1 M globulins) in multiple myeloma and macroglobulinemia. Amer. J. Med. 1963, 35, 698.

74. FAHEY J.L. : Serum protein disorders causing clinical symptoms in malignant neoplastic disease. J. chron. Dis. 1963, 16, 703.

75. FAHEY J.L., BARTH W.F., SOLOMON A. : Serum hyperviscosity syndrome. JAMA, 1965, 192, 464.

76. FAIRLEY G.H., SCOTT R.B. : Hypogamma-globulinemia in chronic lymphatic leukemia. Brit. med. J. 1961, 2, 920.

76b. FERGUSSON J., MACKAY I. : Macroglobulinaemia with chromosomal anomaly. Austr. Annals of Medicine, 1963, 12, 197.

77. FESSEL W.J., GRUNBAUM B.W. : Electrophoretic and analytical ultracentrifuge studies in sera of psychotic patients : elevation of gamma globulins and macroglobulins, and splitting of alpha 2 globulins. Ann. intern. Med. 1961, 54, 1134.

78. FESSEL W.J. : Clinical analysis of 142 cases with high molecular weight serum proteins. Acta med. scand. 1962, 173, supp. 391, 32 p.

79. FILITTI-WURMSER S., GENTOU C., HARTMANN L. : Existence de deux variétés, 17 S ou 18,3 S de gamma 1 M et d'une augmentation de globulines 6,6 S sériques dans la maladie de Waldenström. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1964, 9, 398.

80. FINE J.M. : Les macroglobulines sériques de la maladie de Waldenström. Ann. Biol. clin. 1962, 20, 891.

81. FINE J.M., ENNUYER A., HELARY J., RIDREMEON I.T.J.:Deux cas de sarcomes avec macroglobulinémie. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1964, 4, 375.

82. FINE J.M., DERYCKE C., BILSKI-PASQUIER G., MARCHAL G. : Dysglobulinémies atypiques et essentielles. Xth Congr. of the intern. Society of Hematology, 1964, D12.

82b. FLANDRIN G. : Contribution de l'examen histologique médullaire à l'étude de l'infiltration lymphocytaire anormale de la moelle osseuse chez l'adulte. Thèse. Paris, 1966.

83. FRITZE E., VAN DE LOO J. : Makroglobulinämie Waldenström mit plasmazelluläre Leukämie. Med. Klin. 1965, 60, 173.

84. FUDENBERG H., FRANKLIN E.C. : Human gamma-globulin. Genetic control and its relation to disease. Ann. intern. Med. 1963, 58, 171.

85. VAN FURTH R., SCHUIT H.R.E. et al. : The formation in vitro of paraproteins in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Brit. J. Haemat. 1966, 12, 202.

86. GAJDOS A., SELIGMANN M., MEYER Ph., BERNARD J. : Apparition d'une porphyrie cutanée au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1963, 3, 79.

87. GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P. : Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1958, 74, 562.

88. GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P. : Névrites dysglobulinémiques. Presse méd. 1962, 70, 111.

89. GARROD O. : Macroglobulinemia presenting as Henoch-Schönlein syndrome and probably due to lymphatic leukemia. Proc. royal Soc. Med. 1963, 56, 609.

90. GERMAN J.L., BIRO C.E., BEARN A.G. : Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia. Lancet, 1961, 2, 48. (letter to the editor).

91. GODAL H.C., BORCHGREVINK C.F. : The effect of plasmapheresis on the hemostatic function in patients with macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma. Scand. J. clin. Lab. Invest. 1965, 17, suppl. 84, 133.

92. GOTHONI G. et al. : Macroglobulinemia : primary (Waldenström) and symptomatic in rheumatoïd arthritis. Acta med. scand. 1965, 177, 263.

93. GOUDEMAND (M.), FOUCAUT M., PARQUET GERNEZ A., HABAY D. : Les thrombocytémies (à propos de 11 observations). I : étude étiologique, symptômatique et thérapeutique. Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 2513.

94. GRABAR P., WILLIAMS C.A. Jr. : Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Biochem. biophys. Acta (Amst.), 1953, 10, 193.

95. GROSS D., EPSTEIN W.V. : Macroglobulinemia with Bence Jones proteinuria : comparaison of urinary protein and L-chain of serum proteins. J. clin. Invest. 1964, 43, 83.

96. HALLEN J. : Frequency of "abnormal" serum globulin (M-components) in the aged. Acta med. scand. 1963, 173, 737.

97. HAMARD M., CANAT A., SELIGMANN M. : La recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (1430 sérums). Rev. franç. Etud. clin. et biol. 1964, 9, 716.

98. HARBOE M. : Biologically active "monoclonal" gamma M-globulins. Proc. Xth Congress of Internat. Soc. Haematol. Munksgoard Copenhagen. Series Haematologica, 1965, 4, 65.

99. HARBOE M., VAN FURTH R., SCHUBOTHE H., LIND K., EVANS R.S. : Exclusive occurence of K-chains in isolated cold haemagglutinins. Scandinav. J. Haemat. 1965, 2, 259.

100. HARTMANN L., FILITTI-WURMSER S., LELIEVRE, ARDAILLOU N., BOIVIN P. : Etude biologique des macroglobulines sériques. Sang, 1960, 31, 491.

101. HEREMANS J. Les globulines sériques du système gamma. Edit. Arscia S.A. Bruxelles. Masson, Paris, 1960.

101b. HEREMANS J.F., HEREMANS M. Th., LAURELL A.H.F., LAURELL C.B., MARTENSSON L., SJOQUIST J., WALDENSTROM J. : Studies on "abnormal" serum globulins (M components) in myeloma, macroglobulinemia, and related diseases. Acta med. scand. 1961, 170, 367, 126 p.

102. IMHOF J.W., BAARS H., VERLOOP M.C. : Clinical and Haematological aspects of macroglobulinaemia Waldenström. Acta med. scand. 1959, 163, 349.

103. IMHOF J.W., BALLIEUX R.E. : A Typical beta 2 A myeloma ; a clinical study of 10 patients with fast sedimentating (s 20 : 8, 12 S) serum paraproteins and an immunochimical analysis of these pathological

protein components. Acta med. scand. 1961, 170, 449.

104. JAHNKE K., SCHOLTAN W. : Atypische Makroglobulinämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1955, 61, 312.

105. JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., GIROGUY M., BARILLON A., LOCKHART A. : La macroglobulinémie primitive et les épanchements séreux des hémopathies. Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, 159.

106. KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. : Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Helv. med. Acta, 1958, 25, 54.

107. KAPPELER R., GUGLER E., RIVA G. : Zur frage des atypischen morbus Waldenström. Schweiz. Med. Wschr. 1959, 89, 1331.

108. KOZIMA K., ICHINOSE M., SUGIYAMA K., IMAI K., SAITO H., KINOSHITA Y. : 1) A case of macroglobulinemia associated with amyloidosis and endocarditis (clinical aspect). 2) An autopsy case of macroglobulinemia showing amyloïd degeneration and endocarditis verrucosa (pathological aspect). Acta haemat. jap. 1965, 26, 743; 751.

109. KRITZMAN J., KUNKEL H.G., Mc CARTHY J., MELLORS R.C. : Studies of a Waldenström type macroglobulin with rheumatoïd properties. J. Lab. clin. Med. 1961, 57, 905.

110. KUNKEL H.G., FUDENBERG H.H.,OVARY Z.:High molecular weight antibodies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960, 86, 966.

111. KUNKEL H.G. : Macroglobulin and high molecular weight antibodies. in : The plasma proteins. Putnam F.W., N.Y. Academie Press, 1960. N.Y. and London, 1960, vol I : p. 279.

112. KUNKEL H.G., MULLER-EBERHARD H.J., FUDENBERG H.H., TOMASI T.B. : Gamma-globulin complexes in rheumatoïd arthritis and certain other conditions. J. clin. Invest. 1961, 40, 117.

113. LAROCHE C., NENNA A., SELIGMANN M., RICHET G., CAQUET R., BIGNON J. : Dysprotéinémie pseudo-myélomateuse au cours des pyonéphroses. Presse méd. 1964, 72, 2833.

114. LAURELL C.B., LAURELL H., WALDENSTROM J. : Glycoproteins in serum from patients with myeloma, macroglobulinemia, and related conditions. Amer. J. Med. 1957, 22, 24.

115. LAURELL C.B., WALDENSTROM J. : Sera with exceptional appearance and the euglobulin-reaction as screen test. Acta med. scand. 1961, 170, suppl. 367, 97.

116. LAURELL A.H.F. : Ultra-centrifugation studies of M-components. Acta med. scand. 1961, suppl. 367, 69.

116b. LOGOTHETIS J., SILVERSTEIN P., COE J. : Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Report of a case. Archives of Neurol. 1960, 3, 564.

117. LORTHOLARY R., RIPAULT J., BOIRON M. : Syndrome de Richter. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1964, 4, 456.

118. MACKAY I.R., ERIKSEN N., MOTULSKY A.G., VOLWILER W. Cryo and macroglobulinemia. Electrophoretic, ultra-centrifugal and clinical studies. Amer. J. Med. 1956, 20, 564.

119. MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L., ORCEL L., BOIVIN P. : Etude cytologique et anatomique de la macroglobulinémie de Waldenström. Presse méd. 1957, 65, 839.

120. MANDEMA E. : Makroglobulinaemie von Waldenström. Ned. T. geneesk. 1954, 98, 2, 109.

121. MARCHAL G., FINE J.M. : Macroglobulinémie dans un cas de leucose plasmocytaire. Presse méd. 1962, 70, 425.

122. MARCHAL G., ADIDA J., FINE J.M. : Dysglobulinémies au cours des leucoses. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1964, 4, 365.

123. MARTIN W.J., MATHIESON D.R., EIGLER J.O. : Pyroglobulinemia : further observations and review of 20 cases. Proc. Mayo Clin. 1959, 34, 95.

124. MASSARI R., FINE J.M., METAIS R. : Waldenström's macroglobulinemia observed in 2 brothers. Nature, 1962, 196, 176.

125. MATTERN P. : Etude immuno-chimique de la beta 2 M. des sérums de malades atteints de trypasonomiase africaine à T. Gambiense. Ann. Inst. Pasteur, 1961, 101, 383.

126. MENACHE D. : Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation : étude in vitro. Sang, 1960, 31, 529.

127. MICHON P., STREIFF F. : Macroglobulinémie de Waldenström. Masson et Cie ed. Paris, 1959.

128. MIHAESCO C., SELIGMANN M. : Etude immuno-chimique des produits de protéolyse papaïnique et pepsinique de deux immuno-globulines M humaines. C.R. Acad. Sci. (Paris), 1966, (sous presse).

129. MILLER D.G. : Hodgkin's disease, lymphosarcoma, and chronic lymphocytic leukemia. in : Immunological diseases, p. 372, London W 1, J.A. Churchill, 1965.

129b. MOESCHLIN S. : Malignant reticulosis : Clinical symptoms due to paraprotein sensitation ("Autoimmunisation"). Proc. of the VIIIth Congress of the European Society of Haematology, Vienna 1961, Basel S. Karger New York.

130. MOTULSKY A.G., ERIKSEN N., VOLWILER W., DONOHUE D. : Significance of macroglobulins. 6th Congr. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen, 1957, 2, 150.

130b. NAJEAN Y., BERNARD J. : Mode d'exploration et surveillance d'une insuffisance médullaire. Rev. Prat. 1964, 14, 3993.

131. NICK J. : Macroglobulinémie de Waldenström avec une neuropathie amyloïde. Cas anatomo-clinique. Revue neurol. 1963, 109, 21.

132. NIXON R.K. : The relation of mastocytosis and lymphomatous disease. Ann. intern. Med. 1966, 64, 856.

133. OLESEN H. : Chlorambucil treatment in the cold agglutinin syndrome. Scand. J. Haemat. 1964, 1, 116.

134. OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D. : Etude de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 1960, 31, 415.

135. OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D. : Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines. Masson, Paris, 1961, 336 p.

136. OSSERMAN E.F. : The plasmocytic dyscrasias. Plasma cell myeloma and primary macroglobulinemia. Amer. J. Med. 1961, 31, 671.

137. OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K. : Multiple myeloma : gamma globulin synthesis and structure. Medicine, 1963, 42, 357.

138. OSSERMAN E.F. :Multiple myeloma : the pathogenesis of amyloïdosis. Seminars in Haematology, 1964, 1, 3.

139. OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K. : Considerations regarding the pathogenesis of the plasmocytic dyscrasias. Xth Congr. of Stockholm, 1964. Series Haematologica, 1965, 4, 28.

140. PACHTER M.R., JOHNSON S.A., NEBLETT T.R., TRAUNT J.P. : Bleeding, platelets and macroglobulinemia. Amer. J. clin. Path. 1959, 31, 467.

141. PACHTER M.R., HAVEY G. : Antibody deficiency in macroglobulinemia. Amer. J. clin. Path. 1962, 37, 248.

142. PARONETTO F., SCHAFFNER F., POPPER H. : Immunocytochemical and serologic observations in primary biliary cirrhosis. New Engl. J. Med. 1964, 271, 1023.

142b. PERREAU P., JOUBAUD A. et F., VERNIN H. : Chylothorax au cours de la maladie de Waldenström. Presse Méd. 1965, 73, 1641.

143. PFEIFFER R.A., KOSENOW W., BAUMER A. : Chromosomen Untersuchungen an Blutzellen eines Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström. Klin. Wchschr. 1962, 40, 342.

144. POLONOVSKI J., DOUSTE-BLAZY L., WALDIGUIE P. : Lipides plasmatiques dans les dysprotéinémies. in : Les dysprotéinémies. 1963. L'expansion scient. franç. p. 207.

145. PRE J. et BOIGNE J.M. : Technique rapide de coloration et élution en milieu acide de l'électrophorèse sur papier des protéines. Ann. Biol. Clin. 1963, 21, 149.

146. RANNOU M.F. : A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström avec incidence familiale. Thèse, Paris, 1966.

147. RAYNAUD R., BROCHIER M., GRIGUER P., TADEI A. : Sur un cas associant la maladie de Kahler et la macroglobulinémie. Sang, 1959, 30, 822.

148. BLOCK M. : Histopathologic basis for evaluation of prognosis and response to therapy of lymphocytic lymphomas. Page 202. in REBUCK J.W. : The lymphocyte and lymphocytic tissue. P.B. Hoeber, N.Y. 1960.

149. RITZMANN S.E., LANG P.A. : Multiple paraproteinemia with cold agglutinin syndrome in malignant lymphoma. Tex. Rep. Biol. Med. 1962, 20, 251.

150. RITZMANN S.E., LEVIN W.C. : Differentiation of "true" and "spurious" macroglobulinemias associated with high R.A. factor-activity. J. Lab. clin. Med. 1963, 62, 1008.

151. RITZMANN S.E., LEVIN W.C. : Cold agglutinin disease, a type of primary macroglobulinemia. A nex concept. Tes. Rep. Biol. Med. 1962, 20, 38, et IXth congress of the International Society of Haematology, Mexico, 1964, vol. 2, part II, IV, 497/501.

151b. RIVA G. : Das serumeiweissbild. Hans Huber. Bern/Stuttgart, 1957.

152. ROBERTSON T. : Plasmocytosis and hyperglobulinemia as manifestation of hypersensitivity. A post mortem study of 2 cases with hypersensitivity probably due to sulfadiazine. Amer. J. Med. 1950, 9, 315.

153. ROHR K. : Das menschliche Knochenmark. 2 Aufl. Geng Thieme. Stuttgart, 1949.

154. ROHR K. : Reaktive Reticulosen des Knochenmarks. Acta Haemat. 1952, 7, 321.

155. ROSSI P. : Le varieta "leukemiche" di Waldenström. Minerva med. 1964, 56, 2228.

156. SCHAUB F. : Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinämie Waldenström und von malignen Tumoren. Schweiz. med. Wschr. 1953, 83, 1256.

157. SCHEIDEGGER J.J. : Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse. Arch. Allergy, 1955, 7, 103.

158. SCHMIDT F.W., WILDHIRT E.von : Hyperproteinämie und myelomähnlische Serumeiweissbilder beider Lebercirrhose. Klin. Wschr. 1957, 22, 1139.

159. SCHRADE W., BOHLE E., HUBNER L. Zur Frage der Nierenbeteilung beim Morbus Waldenström (Makroglobulinämie). Dtsch. med. Wschr. 1958, 83, 718.

160. SCHUBOTHE H. : Kombinationen von paraproteinämien und Autoantikorperbildung. Schweiz Med. Wschr. 1954, 84, 1109.

160b. SCHUBOTHE H., BAUMGARTNER W., YOSHIMURA H. : Makroglobulin Vermehrung und lymphoïde Zelle proliferation bei den chronischen Kälte Agglutinin-Krankheit. Schweiz. Med. Wschr. 1961, 91, 1154.

161. SCHUBOTHE H. : Current problems of chronic cold hemagglutinin disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 124, part II, 484.

162. SCHUBOTHE H. : The cold hemagglutinins disease. Seminars in Haematology, 1966, 3, 27.

163. SCHUR P.H., APPEL L. : Waldenström's macrolgobulinemia with pleural effusion. New York J. Med. 1961, 61, 2431.

164. SCHWAB P.J., FAHEY J.L. : Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. N.Y. J. Med. 1960, 263, 574.

165. SELIGMANN M., ALAIS L., BERNARD J. : Analyse immuno-électrophorétique du sérum de 100 malades atteints de leucoses. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1959, 4, 901.

166. SELIGMANN M., HAMARD M. : Modifications des protéines sériques au cours des leucémies lymphoïdes chroniques. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1961, 1, 755.

167. SELIGMANN M., BADIN J. : Beta 2 macroglobulinémie familiale. Rev. franç. Etud. clin. biol. 1962, 7, 1107.

168. SELIGMANN M., DANON F., HUREZ D. : Méthodes immunologiques de détection des "paraprotéines" sériques humaines. Ann. Biol. clin. 1963, 21, 67.

169. SELIGMANN M. : Etude des protéines sériques dans les hyper-beta 2 M familiales (en collaboration avec J.M. FINE et F. DANON). in : Protides of the biological Fluids, XIth colloquium, Bruges, 1963, Elsevier ed. p. 78.

170. SELIGMANN M., DANON F., MIHAESCO C. : Familial studies in Waldenström's macroglobulinemia. Series haematologica 4, p. 50. (Xème Congrès de la Société Internationale d'Hématologie. Stokholm, 1964).

171. SELIGMANN M. : Genetic predisposition to Waldenström macroglobulinemia. Acta med. scand. 1966, 179 suppl. 145, 392.

172. SIA P.H.P. :
Clin. med. J. Shangai, 1924, 38, 35

173. SIEBNER H., SPENGLER G.A., BUTLER R., HENI F., RIVA G. : Chromosomanomalies bei Paraproteinämie. Schweiz. Med. Wschr. 1965, 95, 1767.

174. SIMONI D. : Association d'une leucose aiguë ou chronique et d'un cancer épithélial. Thèse, Paris, 1961.

174b. SMITH E., KOCHWA S., WASSERMAN L.R. : Aggregation of Ig Globulin in vivo. I : the hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. Amer. J. Med. 1965, 39, 35.

175. SOLOMON A., FAHEY J.L. : Immunohistologic localization of gamma 1 macroglobulin, beta 2 A myeloma proteins, 6,6 S gamma myeloma proteins and Bence Jones proteins. Blood, 1963, 21, 403.

175b. SPEED D.E., GALTON D. et al. Melphalan in the treatment of myelomatosis. Brit. Med. J. 1964, 1, 1664.

176. SPENGLER G.A., ROULET D.L.A., RICCI C., SCHNIDER V., SCHOOP W., KAPPELER R., RIVA G. : Paraproteinemia in chronic lymphadenosis. Schweiz. med. Wschr. 1961, 91 (34), 984 et 91 (35), 1025.

176b. STAROBINSKI-SIRMAN H.J. : Périartérite noueuse et macroglobulinémia Schweiz med. Wschr. 1963, 93, 669.

177. TISELIUS A. : Electrophoresis of serum globulin. Biochem. J. 1937, 31, 313.

177b. UNDRITZ E. von : The bone marrow in Waldenström's macroglobulinemia. 6th Congress Soc. europ. Hematol. Copenhagen 1957, part 2, 164.

178. VANNOTTI A. : Etude clinique d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström à caractère familial associé à des troubles endocriniens. Schweiz. med. Wschr. 1963, 93, 1744.

179. WALDENSTROM J. : Incipiens myelomatosis, a "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome ? Acta med. scand. 1944, 117, 216.

180. WALDENSTROM J. : Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. 1948, 78, 927.

181. WALDENSTROM J. : Clinical diagnosis and biochemical findings in material of 296 sera with M type, narrow gamma globulin. Acta med. scand. 1961, 170 suppl. 367, 110.

182. WALDENSTROM J. : Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). Harvey Lect., serie 56, 211.

183. WALDENSTROM J. : Hypergamma-globulinemia as a clinical hematological problem. A study in the gammapathia, in : Tocantins L., Progress in Hematology III, Grune & Stratton, New York, 1962, p. 266.

184. WALDENSTROM J. : The occurence of serological "antibody" reagins of similar gamma globulin in conditions with monoclonal hypergammaglobulinemias as myeloma, macroglobulinemia etc... Acta med. scandinav. 1964, 176, 619.

185. WALDENSTROM J. : Macroglobulinemia. in : Advances in metabolic disorders p. 115, Academic Press, New York, London, 1965.

185b. WALDENSTROM J. : Macroglobulinemia. in : Immunological diseases. p. 364, J. & A. Churchill L.T.D., London W 1, 1965.

186. WALDMANN T., TRIER J., FALLON H. : Albumin metabolism in patients with lymphoma. J. clin. Invest. 1963, 42, 171.

187. WALLENIUS G., TRAUTMAN R., KUNKEL H.G., FRANKLIN E.C. : Ultracentrifugal studies of major non lipid electrophoretic components of normal human serum. J. biol. Chem. 1957, 225, 253.

188. WANEBO H.J., CLARKSON B.D. : Essential macroglobulinemia : report of a case including immunofluorescent and electron microscopic studies. Ann. intern. Med. 1965, 62, 1025.

189. WANNER VON J., SIEBENMANN R. : Uber eine subakut Verlaufende osteolytische Form der Makroglobulinämie Waldenström mit Plasmazellenleukämie. Schweiz. med. Wschr. 1957, 87, 1243.

190. WILDHIRT VON E. : Myelomähnliche Serum eiweis Veränderungen bei Leberzirrhose. VIème Congrès de la Société européenne d'Hématologie, Copenhague, 1957, Part 2, 34. Basel, S. Karger, New York.

190a. WINTROBE M.M. : Clinical hematology. Lea and Febiger, 1961, p. 260.

190b. WUKETISCH St., SIEGMUND G. : Leberwirändeungen bei makroglobulinämie Waldenström. Frankfurt Ztschr. Path. 1958, 69, 62.

190c. WUNDERLY C., WUHRMANN F. : Zu der Bausteinanalyse atypischer Plasmaproteine. Exp. Med. Surg. 1954, 12, 171.

191. ZOLLINGER H.U. : Die Pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Helv. med. Acta, 1958, 25, 153.

192. ZUBROD C.G., HILBISN T.F., FAHEY J.L., DUTCHER T.F., FOX F.A., OSSERMANN E.F. : Waldenström's macroglobulinemia. Ann. intern. Med. 1959, 50, 1010.

193. ZUCKER-FRANKLIN D., FRANKLIN E.C., COOPER N.S. : Production of macroglobulins in vitro, and a study of their cellular origin. Blood, 1962, 20, 56